

フィリピンにおけるウイルス性下気道呼吸器感染症 の出生コホート研究

著者	大谷 可菜子
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第19038号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00129023

博士論文

フィリピンにおけるウイルス性下気道呼吸器感染症の
出生コホート研究

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻
病理病態学講座 微生物学分野
大谷可菜子

内容

要約.....	2
研究背景	5
I. 世界の5歳未満児の下気道呼吸器感染症について.....	5
II. 低・中所得国における LRTI の疫学	6
III. 呼吸器ウイルスと LRTI	7
IV. 乳幼児期での LRTI 発症とその長期的影響	10
研究目的	12
研究方法	13
I. 研究フィールド	13
II. ビリランコホート参加児と出生コホート研究対象児	14
III. 呼吸器症状の観察と記録.....	14
IV. LRTI の判定と定義.....	15
V. 検体からのウイルス検出.....	16
VI. 追加データの収集	17
VII. データの解析	17
VIII. 倫理的配慮	19
研究結果	20
I. 出生コホート参加児の特徴	20
II. LRTI の分類.....	20
III. LRTI の発症率	21
IV. LRTI を発症した小児の累積割合	21
V. ビリランコホート期間中の5歳未満児での呼吸器ウイルスの流行	22
VI. 出生コホートで観察された LRTI 症例から検出されたウイルス	22
VII. LRTI を発症した小児の検出ウイルス別累積割合.....	23
VIII. ウイルス別 LRTI の発症率	24
IX. 初回 LRTI の特徴.....	24
X. 地域による LRTI 発症の特徴	25
XI. LRTI 発症に関連する危険因子.....	26
XII. 生後6カ月未満または12カ月未満での LRTI 発症の呼吸器症状に対する長期的影響..	27
XIII. 生後6カ月未満または12カ月未満での LRTI 発症の発育に対する長期的影響.....	27
XIV. 2歳まで追跡されたコホート参加児のみでの追加解析.....	28
考察.....	30
結論.....	39
参考文献	40
表	53
図	99
謝辞.....	110

要約

<背景> 下気道感染症（Lower respiratory tract infection, LRTI）は、世界の 5 歳未満児の死亡・入院の最も大きな原因である。しかしながら、LRTI を引き起こすウイルスや、年齢別の発症率、重症化との関連性について解明されていない部分は多く、特に、LRTI による影響を最も強く受けている低・中所得国での疫学研究は限られている。また、生後早期では LRTI が重症化するリスクが高いと考えられており、その後の成長や健康にも影響を及ぼしている可能性もある。現在、RS ウイルスに対するワクチンの臨床試験が進められているが、呼吸器疾患起因ウイルスに対するワクチンで実用化されているものは生後 6 カ月以降を対象としたインフルエンザワクチンのみである。本研究では、2 歳未満での LRTI 発症率や関連するウイルス、危険因子、乳幼児期での LRTI 発症による健康への長期的影響の有無を明らかにすることを目的とした。

<方法> フィリピン共和国ビリラン島において、2014 年 3 月から 2016 年 6 月に、5 歳未満児を対象とした小児呼吸器感染症のコホート研究を行った。その参加児のうち、生後 28 日以内に研究に参加した小児のみを出生コホートとして、解析の対象とした。呼吸器症状で医療機関を受診した際に、世界保健機関の専門家会議で提唱された経皮血中酸素飽和濃度を反映した指標を用いて LRTI の診断と重症度判定を行い、鼻咽頭ぬぐい液検体を採取し 7 種類の呼吸器ウイルスを検出した。2019 年には、身体測定と喘息に関する追加調査を行なった。年齢層、重症度、ウイルス別での LRTI 発症率と LRTI 累積発症割合、危険因子、生後 6 カ月または 12 カ月未満での LRTI 発症とその後の LRTI 発症率、3-4 歳時点での喘息疑い診断の有無、低体重・低身長との関連について解析を行った。

<結果> 419 人から 350 症例の LRTI が観察された。LRTI 発症率は、0-5 カ月齢、6-11 カ月齢、12-23 カ月齢でそれぞれ 70.8、70.7、80.8/100 child-years であった。生後 12 カ月までに 45%の小児が少なくとも 1 回の LRTI を発症すると推定された。ライノウイルスに関連する LRTI の発症率はすべての年齢層において最も高かった (14.4-22.3/100 child-years)。RS ウイルスは特に重症例で多く検出された (22.1%)。インフルエンザウイルスに関連する LRTI 発症は 0-5 カ月齢での検出は少なかった (3.4/100 child-years)。LRTI 発症に関与する危険因子は、発症の年齢層によって異なっていた。生後 6 カ月未満で LRTI を発症した小児は、LRTI を発症しなかった小児に比べ、6 カ月から 23 カ月での LRTI 発症率が高くなり、3-4 歳時点では低体重・低身長である割合が高かった。

<結論> 年齢層別の LRTI 発症率や重症割合はウイルスごとに異なっており、1 歳以降も高い LRTI 発症率が観察された。ワクチンも含めた LRTI の対策では、これらの特徴を考慮する必要がある。また、乳幼児期での LRTI 発症による長期的な健康への影響も示唆された。

主な略語

LRTI : Lower respiratory tract infection、下気道呼吸器感染症

IMCI : Integrated Management of Childhood Illness

RHU : Rural Health Unit

BPH : Biliran Provincial Hospital

AdV : Adenovirus、アデノウイルス

RV : Rhinovirus、ライノウイルス

EV : Enterovirus、エンテロウイルス

RSV : Respiratory syncytial virus、RS ウイルス

MPV : Human metapneumovirus、ヒトメタニューモウイルス

PIV : Parainfluenza virus、パラインフルエンザウイルス

IFV : Influenza virus、インフルエンザウイルス

WHO : World Health Organization、世界保健機関

SpO₂ : percutaneous oxygen saturation、経皮血中酸素飽和濃度

IR : incidence rate、発症率

IRR : incidence rate ratio、発症率比

HR : hazard ratio、ハザード比

OR : odds ratio、オッズ比

95%CI : 95% confidence interval、95%信頼区間

研究背景

I. 世界の5歳未満児の下気道呼吸器感染症について

呼吸器感染症は、世界の5歳未満児の罹患・死亡原因の第一位である[1]。1990年から2015年までに、5歳未満の死亡数は半減したが、依然としてアフリカやアジア地域の低・中所得国におけるそれは、Sustainable Development Goals (SDGs)が2030年までの達成を目標とした5歳未満の死亡率、出生1000人あたり25よりも高い[2]。5歳未満児の死亡率減少のためには、呼吸器感染症による死亡を減らすことが重要であると考えられている[1]。

肺炎、気管支炎、細気管支炎などを含む下気道呼吸器感染症（lower respiratory tract infection, LRTI）は、重篤な症状を引き起こし、入院を必要とする場合が多い[3]。2016年のLRTIによる5歳未満の死亡は65万人以上と推定されており、そのほとんどは生後1年以内に起こっている[4]。LRTIは、細菌感染とウイルス感染が主な原因である[4-7]。1990年代以降、抗菌薬の使用、肺炎球菌やインフルエンザ菌b型（Hib）に対するワクチンの導入により、Integrated Management of Childhood Illness (IMCI)[8]で主にターゲットとされていた細菌性肺炎による5歳未満児の死亡は減少し[4]、2005年から2015年には5歳未満児のLRTIによる死亡数は36.9%減少した[3]。IMCIは、5歳未満の小児における死亡や疾患を減少させ、より良い成長を促進するため、単一の疾患のみではなく統合的な疾患の管理方法に関するガイドラインである。そのため、肺炎を含む急性呼吸器疾患においても早期の抗菌薬投与によって死亡を防ぐことを目的としており、肺炎の症例定義は「陥没呼吸または頻呼吸」とされている。しかしながら、LRTIは細菌性肺炎だけではなく気

管支・細気管支炎も多くを占めており、そのほとんどは呼吸器ウイルス、特に細気管支炎は RS ウイルス (Respiratory syncytial virus, RSV) [9]、気管支炎はインフルエンザウイルス (Influenza virus, IFV) [10]による場合が多い。また、細菌性の LRTI が減少したことにより、相対的にウイルス性 LRTI が占める割合が増加しているため、これまでと同様 IMCI を基本としたアプローチのみでは LRTI による小児死亡を減らすことは困難である。ウイルス性肺炎、気管支炎、細気管支炎を含めた LRTI の対策には、発症のタイミングやその割合、危険因子などの疫学研究が必要である。

II. 低・中所得国における LRTI の疫学

これまでに低・中所得国で行われてきた呼吸器感染症の主な研究対象は、重症例、死亡例の最も多くの割合を占める肺炎であった。5 歳未満での肺炎の発症率は、東南アジア地域で高く (26/100 child-years)、最も低いヨーロッパ地域 (3/100 child-years) の 8.7 倍に及ぶ[7]。東南アジア地域の中でも、ラオス、カンボジア、ベトナム、フィリピンは 20/100 child-years を超える高い発症率である[7]。

低・中所得国でおこなわれた出生コホート研究がいくつかある。南アフリカの研究では、1 歳未満の LRTI 発症率は 51/100 child-years、12-23 カ月齢で 25/100 child-years であった[11]。危険因子として、HIV 感染、HIV 暴露、低出生体重、男児、妊娠期の喫煙が報告されている。同じく南アフリカで肺炎を対象とした研究では、1 歳未満の発症率は 12-36/100 child-years であり、危険因子として妊娠期の HIV 感染、妊娠期の喫煙、男児、栄養不良が報告された[12]。ケニアでの LRTI 発症率は、0-11 カ月齢で 103/100 child-years であった[13]。インドでの肺炎を対象とした研究では、0-11 カ月齢で 37/100 child-years、12-23 カ月齢で 83/100 child-years であった[14]。RSV、

IFV、パラインフルエンザウイルス (Parainfluenza virus, PIV) がほぼ同等の発症率を示し、いずれも 12-23 カ月齢での発症率の方が高かった。RSV に関するものでは、ケニア[13,15]とニカラグア[16]の研究がある。いずれも LRTI を対象としているが、ケニアでの研究では 0-5 カ月齢での発症率が高かったのに対し、ニカラグアでは 6-11 カ月齢での発症率が高く 0-5 カ月齢の 2 倍以上であった。ニカラグアでの IFV に関連した肺炎の発症率は、0-5 カ月齢での 0.9/100 child-years に対し、6-11 カ月齢では 3 倍近い 2.6/100 child-years が観察されている[17]。以上のように、これまでの研究では、研究地域、年齢層やウイルスごとの発症率は大きく異なっている。

III. 呼吸器ウイルスと LRTI

小児に呼吸器疾患を引き起こす主なウイルスとして、アデノウイルス、ライノウイルス、エンテロウイルス、RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、パラインフルエンザウイルス、インフルエンザウイルスがあげられる。以下、各ウイルスの概要を示す。各ウイルスの分類名は、International Committee on Taxonomy of Viruses (<https://talk.ictvonline.org/>、2019 年 8 月現在) に基づいて記した。

アデノウイルス (Adenovirus, AdV) [18]はアデノウイルス科 (*Adenoviridae*) マストアデノウイルス属 (*Mastadenovirus*) の、エンベロープを持たない 2 本鎖 DNA ウイルスである。A~G の 7 つの種に分類される。そのうち主に B、C、G 型が呼吸器感染症を引き起こす。

ライノウイルス (Rhinovirus, RV) [19]とエンテロウイルス (Enterovirus, EV) [19]は、ピコルナ

ウイルス科 (*Picornaviridae*) エンテロウイルス属 (*Enterovirus*) のエンベロープを持たない 1 本鎖 RNA ウイルスである。RV は、100 種類以上の血清型と遺伝子型が存在し、3 つの種 (species) RV-A、RV-B 及び RV-C に分類される。呼吸器感染症で最も頻繁に検出される。EV は、A~D の 4 つの種に分けられる。一部のコクサッキーウイルス、エコーウイルスなどが呼吸器症状を引き起こす。特に、EV-D68 は RV と性質が似ており、重症呼吸器疾患のアウトブレイクも散発している[20]。

RS ウイルス (Respiratory syncytial virus, RSV (正式名称ヒトオルソニューモウイルス)) [21]は、ニューモウイルス科 (*Pneumoviridae*) オルソニューモウイルス属 (*Orthopneumovirus*) のエンベロープを持つ 1 本鎖マイナス鎖 RNA ウイルスである。ウイルス表面の G 蛋白の抗原性の違いから、2 つのサブグループ RSV-A と RSV-B に分類される。現在まで実用化されたワクチンはないが、いくつかのワクチンが臨床試験段階にある[22]。RSV 感染症の重症化を防ぐ目的で、抗 R S ウイルスヒト化モノクローナル抗体のパリビズマブ(商品名：シナジス[Synagis])が承認・市販されているが、高価であり継続的な使用を必要とするため、フィリピンを含む低・中所得国では使用が限られており、日本においても早産児や慢性疾患を有する小児のみが対象とされている[23]。

ヒトメタニューモウイルス (Human metapneumovirus, MPV) [24]は、ニューモウイルス科 (*Pneumoviridae*) メタニューモウイルス属 (*Metapneumovirus*) のマイナス鎖 1 本鎖 RNA ウイルスである。2001 年に発見されたウイルスであるが、RSV に類似した臨床症状を引き起こし、小児の肺炎や気管支炎の原因ウイルスとして重要である。

パラインフルエンザウイルス (Parainfluenza virus, PIV) [25]は、パラミクソウイルス科 (*Paramyxoviridae*) のエンベロープを持つマイナス鎖 1 本鎖 RNA ウイルスである。4 つの血清型があり、1 型 (PIV-1 (正式名称ヒトレスピロウイルス 1 型)) と 3 型 (PIV-3 (正式名称ヒトレスピロウイルス 3 型)) は、3 型はオルソパラミクソウイルス亜科 (*Orthoparamyxovirinae*) レスピロウイルス属 (*Respirovirus*) に属す。2 型 (PIV-2 (正式名称ヒトオルソルブラウイルス 2 型)) と 4 型 (PIV-4 (正式名称ヒトオルソルブラウイルス 4 型)) は、ルブラウイルス亜科 (*Rubulavirinae*) オルソルブラウイルス属 (*Orthorubulavirus*) に属し、PIV-4 には、4 a と 4b の亜型 (subtype) がある。

インフルエンザウイルス (Influenza virus, IFV) は、オルソミクソウイルス科 (*Orthomyxoviridae*) のエンベロープを持つマイナス鎖一本鎖 RNA ウイルスで、A 型 (IFV-A)、B 型 (IFV-B)、C 型 (IFV-C) があり、それぞれアルファインフルエンザ属 (*Alphainfluenzavirus*)、ベータインフルエンザ属 (*Betainfluenzavirus*)、ガンマインフルエンザ属 (*Gammainfluenzavirus*) に属している。IFV-A は、ウイルス表面の HA 蛋白と NA 蛋白の抗原性によりさらに亜型 (subtype) に分けられ、H1N1 や H3N2 などがある。季節性の IFV-A と IFV-B に対してはワクチンがあるが、生後 6 カ月未満の乳児は対象とされていない。世界保健機関 (World Health Organization, WHO) は、妊婦への IFV ワクチン接種を推奨している[26]。現在、数種類の抗ウイルス薬が実用化されている。

その他、コロナウイルス[27]、ボカウイルス[28]、WU/KI ウイルス[29]、パレコウイルス[30]などが存在する。検査技術の進歩によりこれまでウイルス分離が困難であったウイルスの検出が可能

となった一方で、健康対照者群からも頻繁に検出されることから、RS ウイルス以外の呼吸器ウイルスは LRTI への関与について明確なエビデンスは得られていない[5,6,31]。

オーストラリアでの研究では、1 歳までに 95%の小児が呼吸器ウイルス感染を経験すると報告されている[32]。1 歳までに 94%が呼吸器感染症を少なくとも 1 度発症し、53%が LRTI を発症するという報告もある[33]。2 歳までにほぼ全ての小児が RSV に感染し、多くは再感染を経験すると言われており[34]、RSV 感染による重症例は 3 カ月未満児で最も多い[16]。一方で、IFV の感染は 6 カ月未満に比べて 6-11 カ月齢で多いと言われている[35]。年齢特異的なウイルスごとの発症率や重症例の割合を明らかにすることは、ワクチン戦略を含む効果的な対策の構築に重要である。ワクチンの対象として小児自体と、生後 6 カ月未満での発症率が高いウイルスに対しては妊婦へのワクチン接種での対策が期待されている[36]。

IV. 乳幼児期での LRTI 発症とその長期的影響

乳幼児期（0-3 歳未満）でのウイルス性 LRTI、特に入院を必要とする重症例と、小児期（2-11 歳）での喘息や、肺機能の低下との関連性が報告されている[37-44]。ウイルスによって喘息や肺機能の低下へ与える影響の違いも報告されているが[43,45]、違いはないとしているものもある[38,39,42]。発症年齢による影響の違いも報告されており、オーストラリアの研究では、2 歳未満での RSV 感染による入院は、2-7 歳での喘息による入院のリスクを上昇させたが、生後 6 カ月未満での RSV 感染よりも生後 6 カ月以降での RSV 感染の方がそのリスクを上昇させた[46]。

医療機関受診を指標とした研究では、2 歳未満でのウイルス性呼吸器感染症による入院は、ウ

ウイルス陰性の呼吸器症状による入院に比べて 5 歳時点での再入院のリスクを上昇させた[47]。ウイルス別では、AdV、MPV、RV によるものでは有意差があり、RSV、IFV、PIV では有意差がみられなかった。また、1 歳未満での RSV 感染は、5 歳までの全疾患関連、呼吸器関連、喘息・喘鳴関連での医療機関受診（入院、外来、救急外来）のリスクを上昇させた[48]。

これらの研究結果から、乳幼児期での呼吸器感染症を防ぐことは、その時点での重症化のリスクのみならず、その後の健康においても重要であると考えられる。しかし、長期的な影響を観察した研究の多くは高所得国でのものであり、環境的・社会的要因が大きく異なる低・中所得国での研究はほとんど行われていない。また、栄養状態や発育状態が呼吸器感染症に及ぼす影響は報告されているものの[3]、呼吸器感染症が発育に及ぼす影響は明らかになっていない。

LRTI は世界で、特に低・中所得国において、5 歳未満児の最も重要な疾患の一つであり、罹患時の死亡・入院のリスクのみならず、長期的な健康への影響も示唆されている。LRTI の発症を予防することは、小児のみならずその家族や地域社会にとっても非常に重要な課題であると考えられる。

研究目的

2 歳未満での LRTI の実態を把握し、LRTI 発症の要因となり得る因子や乳幼児期での LRTI の長期的影響の可能性を明らかにすることを目的とし、1) 2 歳未満での重症度別、年齢層別、ウイルス別の LRTI 発症率の算出、2) LRTI 発症の危険因子解析、3) 生後 6 カ月または 12 カ月未満での LRTI 発症とその後の呼吸器症状、栄養状態との相関の有無の解析を行った。

研究方法

この出生コホート解析に用いたデータは、2014 年 3 月から 2016 年 6 月にフィリピン共和国ビラン島で実施された、5 歳未満の小児を対象とした小児呼吸器感染症に関するコホート研究（ビランコホート）[49]のうち、生後 28 日以内にコホートに参加した小児のみを対象とした。

I. 研究フィールド

フィリピン共和国東ビサヤ地方ビラン州に属するビラン島は、人口 172,000 人[50]を有する 556 平方キロメートルの島である。州都はナバルである。8 つの行政区（Municipality、日本の行政区単位での市町レベル）に分かれており、さらにバランガイと呼ばれる地区（Barangay、日本の行政区単位での村レベル）に細分化されている。島の北部に位置するカワヤンと東部に位置するカイビランの 2 つの行政区を研究フィールドとした。カワヤンではビサヤ、カイビランではワライワライという現地語が話されている。

ビラン島の保健システムは、主に以下の 3 つがある。Biliran Provincial Hospital (BPH) は州都ナバルに位置し、二次医療施設としての機能を果たしている島内唯一の病院である。外来と入院を受け入れており、20 床の小児病棟がある。Rural Health Unit (RHU) は医師や助産師が常駐し、外来患者の診察を行う一次医療施設である。カイビラン、カワヤンには 1 か所ずつ設置されている。Barangay Health Station (BHS) は 3～5 バランガイごとにひとつ設置され、妊婦健診、乳幼児健診、健康教育、薬剤集団投与やワクチン接種等の公衆衛生サービスの提供を行っている。ビラン島の主な産業は農業と漁業で、社会経済的地位（socioeconomic status, SES）[51]の低い家

庭が多い。SES は、社会的身分や財産、所得をもとに 1~100 のスコアを算出し分類される疫学的指標である。研究対象地域では、肺炎球菌ワクチンは 2015 年から、Hib ワクチンは 2013 年から導入された。島の地図と医療施設の配置を図 1 に示す。

II. ビリランコホート参加児と出生コホート研究対象児

ビリランコホートでは、カイピラン、カワヤンの二つの行政区で、それぞれ 10、15 のバランガイで、人口調査と家庭訪問により、対象地域内に住む 5 歳未満の小児を確認した。コホートに参入する時点で、対象地域に少なくとも 1 カ月住んでいた、または対象地域で生まれた小児で、1 カ月以内に移住予定がない者をコホート対象児とし、コホート研究期間内に他地域から移住してきた者も登録された。また、家庭訪問と各医療施設の産前健診の記録から妊婦を特定し、研究期間を通して新生児もコホートに参入した。Caregiver (子どものそばにいて身近で世話をしている者、保護者、主に母親) が参加を辞退した場合は除外された。人口統計学的データと社会統計学的データは、study nurse (研究専属の看護師) により現地語の質問票で集められ、SES スコアはフィリピンの基準 [51]に基づいて評価された。本研究では、ビリランコホート参加児のうち、生後 28 日以内にコホートに参加した小児を対象とし、コホート参加児が 2 歳になるまで、または研究期間が終了するまでを解析対象とした。Study nurse は、各家庭を 2 週間ごとに訪問し、その間の呼吸器症状の有無を確認した。呼吸困難や陥没呼吸を呈している場合には、caregiver に対して医療機関を受診するように指導を行った。

III. 呼吸器症状の観察と記録

Caregiver は、呼吸器症状（咳、鼻汁、呼吸困難）の有無と、発熱の有無を毎日記録し、2 週間に一度 study nurse が家庭訪問をした際にその記録を集めた。コホート参加児が RHU、BPH の外来を呼吸器症状（咳、鼻汁、呼吸困難）によって受診した場合、または IMCI に基づいた重症肺炎の診断によって BPH に入院した場合には、各医療施設に常駐している study nurse が陥没呼吸の有無、呼吸数の測定、パルスオキシメーター（PalmSAT 2800; Nonin Medical, Plymouth, MN）を使った経皮血中酸素飽和濃度（percutaneous oxygen saturation, SpO₂）の測定を行った。同時に、咳、呼吸困難、危険徴候（経口摂取困難（inability to feed）、傾眠傾向（sleeping most of the time）、覚醒困難（difficult to awake））の有無を caregiver に確認し、記録した。

IV. LRTI の判定と定義

医療機関受診時の記録から LRTI を判定した。判定基準は WHO 専門家会議によって提唱された LRTI の定義[52]を基にし、2 カ月未満児の頻呼吸の定義は WHO のもの[53]を加えた。

LRTI :

咳または呼吸困難 かつ 頻呼吸（ ≥ 60 回/分（2 カ月齢未満）、 ≥ 50 回/分（2–11 カ月齢）、 ≥ 40 回/分（12–23 カ月齢））または SpO₂ <95%

Severe LRTI :

LRTI かつ 陥没呼吸 または SpO₂ <93%

Very severe LRTI :

LRTI かつ $\text{SpO}_2 < 90\%$ または 経口摂取困難 (inability to feed)、応答不良 (failure to respond)、意識レベルの低下 (unconsciousness) のうち少なくとも一つ

本研究では、severe LRTI と very severe LRTI を合わせて severe LRTI とし、LRTI のうち severe LRTI に分類されないものを non-severe LRTI とする。応答不良、意識レベルの低下はそれぞれ、傾眠傾向、覚醒困難の記録を代替した。酸素投与治療後の SpO_2 のみ測定された症例は、 $\text{SpO}_2 < 95\%$ とみなして判定した。 SpO_2 データの欠損によって重症度が判定できない LRTI は、undefined LRTI とした。Total LRTI は、non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を合わせたものとする。7 日以上無症状の期間が空いて発症した LRTI は、新たなエピソードとみなした。一つのエピソードで複数回医療機関を受診し重症度判定が異なる場合は、最も高い重症度判定を採用した。

V. 検体からのウイルス検出

医療機関受診時に、study nurse によって鼻咽頭ぬぐい液検体が採取された。検体はウイルス輸送液中で 4°C に保存され、1-4 日以内に、ルソン島に位置する首都マニラの熱帯医学研究所 (Research Institute for Tropical Medicine, RITM) に輸送された。QIAamp Min Elute Virus Spin Kit (QUIAGEN, Hilden, Germany) を用いて核酸抽出を行い、Conventional polymerase chain reaction (PCR) によって RV [54]、EV[54]、PIV (PIV-1、PIV-2、PIV-3、PIV-4) [55]を検出し、real-time PCR により AdV [56]、IFV (IFV-A (A(H1N1)pdm、A(H3N2)、IFV-B) [57]を検出した。RSV [58,59]と MPV [60] は、Multiplex Real-time PCR を用いて検出した。RV (RV-A、RV-B、RV-C) [54] と EV (EV-A、

EV-B、EV-C、EV-D) [54]、 RSV (RSV-A、RSV-B) [61,62]については、陽性だったものはシーケンス（サンガー法）で種またはサブグループを決定した。使用したプライマーとプローブを表 1 に示す。逆転写反応にはランダムプライマーと逆転写酵素 M-MLV (Moloney Murine Leukemia Virus) を用いた。

VI. 追加データの収集

2019 年 1 月から 2 月に、study nurse が出生コホート解析対象児を家庭訪問し、caregiver に対して、コホート期間に収集したデータのうち欠損があったもの（完全母乳育児期間、ワクチン歴、父親の教育歴）について質問票を用いて情報収集を行った。同時に、2019 年現在の医師による喘息疑い診断の有無について質問票（「過去 12 週間以内に医師によって喘息の診断を受けたか？」）に基づき caregiver にインタビューを行い、出生コホート参加児の身長、体重の測定を行った。

VII. データの解析

出生コホート参加児の背景は、コホート終了時の年齢層別に分けカイ二乗検定を用いて比較した。

発症率は年齢層ごとに観察されたエピソード数の合計を、観察された child-year の合計で除して算出した。発症率（Incidence rate, IR）の 95%信頼区間（95% confidence interval, 95%CI）はポアソン分布を計算した。Non-severe LRTI と severe LRTI の発症率比（Incidence rate ratio, IRR）とその 95%信頼区間は両側直接確立検定を用いて計算した。

LRTI の累積発症割合の推定には、カプランマイヤー生存分析を用いた。ウイルス別の累積発症

割合では、複数のウイルスが検出された場合はそれぞれの累積発症割合に加えた。フィッシャーの正確検定によって各年齢での累積発症割合の差を比較した。

重症度別、年齢層別での各ウイルスの検出率の差は、重症度別では undefined LRTI は除外し non-severe LRTI と severe LRTI を対象とし、フィッシャーの正確検定を用いて比較した。

初回と 2 回目以降の LRTI の severe LRTI の割合の差の検定では、年齢層で調整しロジスティック回帰分析を行い、調整オッズ比を算出した。初回 LRTI の発症率は、年齢層ごとに観察された初回 LRTI エピソード数の合計を、LRTI を発症したことがない小児から観察された child-year の合計で除して算出した。居住地域による LRTI 発症年齢の差の検定には、ウィルコクソン順位和検定を用いた。

ハザード比にはコックス比例ハザード分析を適用した。調整ハザード比は、LRTI 分類ごと、年齢層ごとに、単変量解析で p 値が <0.1 であったものと居住地区を含めて調整し、最終的に p 値 < 0.05 となったものを示した。データ欠損のある小児はその項目が含まれるハザード比の解析から除外した。

生後 6 カ月以内または 12 カ月以内の LRTI、severe LRTI 発症の有無と 6-11、12-23 カ月齢の LRTI 発症率の調整ハザード比は、各年齢層での LRTI 発症率の単変量解析で <0.1 であったものを調整因子として加えた。データ欠損のある小児はハザード比の解析から除外した。

喘息疑い診断、年齢に対する身長と体重の z-score ≤ -2 の有無のオッズ比をロジスティック回帰分析によって算出し、その 95%信頼区間は両側直接確立検定を用いて計算した。身長・体重の z-score ≤ -2 の有無の調整オッズ比は、低出生体重の有無を調整因子として加えた。データ欠損のある小児は解析から除外した。年齢に対する体重・身長の z-score は、WHO の方法[63]に従って算

出した。

解析には、STATA version 15 (StataCorp, Collage Station, TX) を使用した。

VIII. 倫理的配慮

研究参加時に、study nurse によって小児の保護者からインフォームドコンセントがとられた。

研究計画書は東北大学医学系研究科の倫理審査委員会と、RITM の Institutional Review Board の承認を得ている。

研究結果

I. 出生コホート参加児の特徴

図 2 に出生コホート参加児と観察された LRTI 症例についての概要を示す。ビリランコホートに参加した小児 4012 人のうち、423 人が生後 28 日以内にコホートに参加した（図 2 (A)）。そのうち 4 人は生後 28 日前までにコホートを抜けていた。この 4 人と、生後 28 日より後に参加した 3589 人はすべての解析から除外されている。

419 人がこの出生コホートの解析対象となり、473 child-years（人年）が観察された。そのうち 183 人は 1 歳まで、64 人は 2 歳まで追跡され、84 人は 6 カ月未満でコホートからの離脱または研究期間の終了によって追跡が終了した。コホート参加時の年齢中央値は 14 日齢であった。出生コホート参加児の特徴を、追跡終了時の年齢別に表 2 に示す。生まれ月を除き、追跡期間の違いによる有意差は認められなかった。半数以上の小児は SES スコアが 30（フィリピンにおける貧困の基準）未満の家庭であった。1 歳以上まで追跡された小児では、肺炎球菌と Hib のワクチン接種率はそれぞれ 18.4%、57.5%であった（データなし n=3）。

II. LRTI の分類

419 人の出生コホート参加児のうち 186 人（44.4%）から、350 症例の LRTI が観察された（図 2 (B)）。そのうち 13.1%（46/350）は SpO₂ 測定値のみ（頻呼吸なし）で LRTI と判定された。LRTI 発症年齢の中央値は 8.3 カ月齢であった（最小：0.5、最大：23.6）。350 症例のうち 233 症例は non-severe LRTI（66.6%）、107 症例は severe LRTI（30.0%）に分類された。10 症例は重症度判定がで

きず、undefined LRTI (2.9%) に分類された。

LRTI の入院症例は 28 症例あり、そのうち 26 症例は severe LRTI であった。

III. LRTI の発症率

0–23 カ月齢全体での LRTI、severe LRTI の発症率はそれぞれ 74.0/100 child-years (95%CI : 66.4–82.2)、22.6/100 child-years (95%CI : 18.5–27.3) であった (表 3)。年齢層による LRTI の発症率の違いはみられなかった。Severe LRTI の発症率は、0–5 カ月齢 (25.7/100 child-years)、6–11 カ月齢 (24.7/100 child-years)、0–11 カ月齢 (25.2/100 child-years) は 12–23 カ月齢 (17.1/100 child-years) に比べて高かったが、有意差はみられなかった ($p>0.096$)。Non-severe LRTI に対する severe LRTI の発症率比も、0–11 カ月齢 (IRR : 0.58、95%CI : 0.43–0.77) は 12–23 カ月齢 (IRR : 0.28、95%CI : 0.17–0.44) よりも高かった。

IV. LRTI を発症した小児の累積割合

図 3 に、LRTI と severe LRTI の累積発症割合の推定値を発症順別に示す。12 カ月齢の時点で 44.9%、24 カ月齢の時点で 63.7%の小児が、少なくとも 1 回 LRTI を発症している。初回の LRTI 発症の累積発症割合の上昇は、9 カ月齢を境に緩やかになった。2 回目の LRTI は 24 カ月齢の時点で 35.5%が発症している。3 回以上の発症は、24 カ月齢時点で 21.6%であった。Severe LRTI に関しては、12 カ月齢までに 18.9%、24 カ月齢までに 29.8%の小児が少なくとも 1 回発症している。LRTI とは異なり、severe LRTI の累積発症割合は年齢が上がっても一定に上昇した。2 回目の発症があったのは、24 カ月齢時点で 8.8%であった。

V. ビリランコホート期間中の5歳未満児での呼吸器ウイルスの流行

2014年3月から2016年6月の期間に、ビリランコホートに参加していた5歳未満の小児から検出された各ウイルスと出生コホートで観察された年齢層別の child-years を図4に示す。RVのすべての種は、コホート期間を通して検出された（図5A）。AdVとMPVも明確な季節性はなくコホート期間を通して検出されたが、全体の検出数は他のウイルスに比べて少なかった（図4）。RSVは、2014年5月～2016年1月、2015年9月～2016年2月に流行がみられ、それ以外の期間には検出されていない。RSV-Aは2014年の流行では主流であったが、2015年の流行ではほとんど検出されなかった（図5C）。EVとPIVはコホート期間を通じて検出されているが、型ごとに流行時期が異なっている。EV-D（D-68）は2015年9月、10月に大きな流行がみられ、その後も散発している（図5B）。PIV-3は、2015年1月～3月に大きな流行がみられたが、4月以降ほとんど検出されていない（図5D）。IFVは、2015年6月～9月にIFV-Aの流行がみられ、その他の時期はIFV-AとIFV-Bが混在していた（図5E）。

VI. 出生コホートで観察されたLRTI症例から検出されたウイルス

350件のLRTI症例のうち、329件（94.0%）から鼻咽頭ぬぐい液検体を採取した。そのうち228件（69.3%）から、少なくとも1つのウイルスが検出された。最も多く検出されたウイルスはRV（87/329、26.4%）であり、次にRSV（56/329、17.0%）であった。IFVの検出は5.8%と低かった（表4）。重症度別にみると、RSVはnon-severe LRTI（30/216、13.9%）に比べ、severe LRTI（23/104、22.1%）でより多く検出された。一方、PIVはnon-severe LRTI（22/216、10.2%）での検出がsevere

LRTI(6/104、5.8%)よりも多かったが、どちらも統計学的有意差は認められなかった(RSV:p=0.077、PIV : p=0.213)。

入院症例で検出されたウイルスを表 5 に示す。28 症例中 10 症例 (35.7%) で RSV が検出された。RV は 5 症例 (17.9%) で検出され、RSV に次いで多かった。

LRTI 350 症例のうち 16 症例で 2 つ以上のウイルスが検出された(表 6)。RV は 13 症例(81.3%)で検出され、RSV と RV の組み合わせが最も多く、全体の半数を占めていた (8/16)。Severe LRTI に分類された症例は、26.7% (4/15、undefined LRTI を除く) であった。

また、生後 28 日以内に発症した LRTI 8 例のうち、検体採取ができた 7 例全てでウイルスが検出された (表 7)。

VII. LRTI を発症した小児の検出ウイルス別累積割合

図 6 LRTI と severe LRTI を発症した出生コホート参加児のウイルスごとの LRTI 累積発症割合の推定値、図 7 にウイルス別の non-severe LRTI と severe LRTI を発症した出生コホート参加児のウイルスごとの LRTI 累積発症割合の推定値を示す。RV、RSV が関連した LRTI (RV-LRTI、RSV-LRTI) は、1 カ月齢未満から一定に累積発症割合が上昇していた。RV-LRTI は 6 カ月齢までに、RSV-LRTI は 9 カ月齢までに 10%以上の小児が発症していた。それに対して、MPV と IFV に関連した LRTI (MPV-LRTI、IFV-LRTI) は 3 カ月齢までは上昇が見られなかった。RV-LRTI と RSV-LRTI の累積発症割合は 6 カ月齢 (RV : 10.9% vs. RSV : 7.9%、p=0.156) と 24 カ月齢時点 (RV : 25.5% vs. RSV : 23.3%、p=0.469) では統計学的有意差はみられなかったが、11 カ月齢から 19 カ月齢の間は RV-LRTI の累積発症割合が RSV-LRTI の累積発症割合よりもそれぞれ有意に高かった

($p<0.05$)。

Severe LRTI の累積発症割合においては、severe RV-LRTI と severe RSV-LRTI は類似した上昇傾向がみられ、6、12、18、24 カ月齢各時点の severe RV-LRTI、severe RSV-LRTI の累積発症割合は、その他のウイルスに関連した severe LRTI 累積発症割合よりも有意に高かった ($p<0.05$)。

また、RV-LRTI においては 5 カ月齢以降、non-severe LRTI の累積発症割合は severe LRTI の累積発症割合よりも有意に高かった (表 8)。一方で、RSV-LRTI においては、その違いは 22 カ月齢まで認められなかった。

VIII. ウイルス別 LRTI の発症率

表 9 に、検出ウイルスごとの LRTI 発症率と non-severe LRTI に対する severe LRTI の発症率比を年齢層ごとに示す。RV-LRTI と RSV-LRTI の発症率は、他の年齢層と比較して 0-5 カ月齢で高かった。RSV に関しては、0-5 カ月齢での発症率 (IR : 15.4、95%CI : 10.2-22.4) は 6-11 カ月齢 (IR : 7.6、95%CI : 3.8-13.5) よりも有意に高かった ($p=0.041$)。それに対して、EV に関連する LRTI (EV-LRTI)、MPV-LRTI、PIV に関連する LRTI (PIV-LRTI)、IFV-LRTI は高い年齢層の方で発症率が高かった。RSV は、severe LRTI の non-severe LRTI に対する発症率比は 6-11 カ月齢で最も高かった (IRR : 2.33、95%CI : 0.53-13.98)。また、RV と PIV での severe LRTI の non-severe LRTI に対する発症率比は 12-23 カ月齢で低かった (RSV IRR : 0.18、95%CI : 0.05-0.54、PIV IRR : 0.00、95%CI : 0.00-0.40)。

IX. 初回 LRTI の特徴

初回 LRTI は観察された 350 症例のうち 186 症例であり、non-severe LRTI (115/186、61.8%)、severe LRTI (65/186、34.9%) または undefined LRTI(6/186、3.2%)に分類された。2 回目以降の LRTI は 84 人から 166 症例が観察された。2 回目以降の LRTI は、non-severe LRTI (120/166、72.3%)、severe LRTI (42/166、25.3%) または undefined LRTI(4/166、2.4%)に分類された。初回 LRTI 発症年齢の中央値は 5.4 カ月齢（最小：0.5、最大：21.5）、2 回目以降の LRTI 発症年齢中央値は 12.7 カ月齢（最小：2.1、最大：23.6）であった。

初回 LRTI での severe LRTI の割合（35.0%）は、2 回目以降の LRTI での割合（25.3%）に比べて高かったが、年齢層で調整後、有意差はみられなかった（aOR：p=0.436）。

初回 LRTI の発症率を年齢層ごとに見ると、0-5 カ月齢、6-11 カ月齢、12-23 カ月齢でそれぞれ 100 child-years あたり 67.1 (95%CI：54.7-81.3)、58.7 (95%：43.9-77.0)、44.7 (95%CI：30.3-63.4) であった（表 10）。12-23 カ月齢での発症率は 0-5 カ月齢よりも有意に低かった（IRR：0.67、95%CI：0.44-1.00、p=0.048）。

表 11 に、初回 LRTI での検出ウイルスを重症度別、年齢層別に示す。Non-severe LRTI と severe LRTI での検出ウイルスの構成は、全体の LRTI の場合と同様に severe LRTI では RSV の割合が高かったが、その他のウイルスも含め有意差はみられなかった。年齢層別では、0-5 カ月齢では RV（32.4%）と RSV（23.5%）で半数以上を占めていたが、RV の割合は年齢層が上がるとともに減少し、12-23 カ月齢では RSV が最も大きな割合を占めていた（RSV：31.0%、RV：13.8%）。

X. 地域による LRTI 発症の特徴

カワヤン、カイビランでの LRTI 発症率、ウイルスごとの LRTI 発症率を表 12 に示す。0-23 カ

月齢での LRTI、severe LRTI の発症率は、カワヤンに対してカイビランで有意に高かった（IRR LRTI：1.75、severe LRTI：1.76）。ウイルス別でも、すべてのウイルスにおいてカイビランの発症率の方が高く、RV、RSV、IFV は発症率比が有意に高かった（IRR RV：1.99、RSV：2.04、IFV：2.93）。LRTI 発症年齢の中央値はカワヤンで 9.1 カ月齢、カイビランで 7.7 カ月齢であったが、有意差はみられなかった（ $p=0.156$ ）

なお、二つの地域での出生コホート参加児の特徴に有意な違いはなかった。

XI. LRTI 発症に関連する危険因子

2 歳未満での LRTI、severe LRTI 発症の非調整ハザード比、調整ハザード比を表 12 と表 13 に示す。調整ハザード比に関して、家庭内の喫煙者ありでは LRTI 発症率が高く、低出生体重（2500g）と二番目以降の出生順では低かった。Severe LRTI の発症に関しては、高い母親の教育歴（ ≥ 11 年）では低かった。

年齢層ごとの非調整ハザード比、調整ハザード比を表 15 と表 16 に示す。LRTI、severe LRTI 共に、年齢層ごとで異なる因子が相関を示した。調整ハザード比に関して、高い LRTI 発症率と関連した危険因子は、0-5 カ月齢では家庭内の喫煙者ありと 7-9 月生まれ、6-11 カ月齢ではアトピー家族歴あり、12-23 カ月齢では家庭内の喫煙者ありであった。0-5 カ月齢では二番目以降の出生、6-11 カ月齢では低出生体重と 7 人以上の家族人数、12-23 カ月齢では低出生体重で LRTI 発症率が低かった。Severe LRTI では、0-5 カ月齢では有意に相関する危険因子は無かった。6-11 カ月齢ではアトピー家族歴あり、12-23 カ月齢では 7-9 月生まれで severe LRTI の発症率が高かった。

その他の因子は、LRTI、severe LRTI 発症と有意に相関していなかった。

XII. 生後 6 カ月未満または 12 カ月未満での LRTI 発症の呼吸器症状に対する長期的影響

表 17 に、生後 6 カ月未満、12 カ月未満での LRTI 発症ありの群のなしの群に対する 6–11 カ月、12–23 カ月齢での LRTI 発症のハザード比を示す。生後 6 カ月未満で LRTI を発症した群では 6–11 カ月齢、12–23 カ月齢で LRTI 発症のハザード比が有意に高かった。しかし、severe LRTI があった群では 6–11 カ月齢では LRTI 発症率が高くなる傾向はみられたが、どちらの年齢層でも有意差はみられなかった。生後 12 カ月未満での LRTI 発症ありの群では、12–23 カ月齢での LRTI 発症のハザード比が有意に高かったが、severe LRTI ありの群では有意差は無かった。

419 人中 337 人 (80.4%) に対して 2019 年時点での喘息疑いの診断に対する回答を得られた。23 人 (6.8%) で喘息疑いの診断があった。その中で少なくとも 6 ヶ月齢、12 カ月齢まで追跡できた小児はそれぞれ 19 人、16 人であり、回答時の年齢中央値はそれぞれ 49.2 カ月齢 (n=280、最小：37.2、最大：59.5)、52.1 カ月齢 (n=217、最小：43.1、最大：59.5) であった。生後 6 カ月未満での LRTI または severe LRTI の有無での有意差はみられなかったが、12 カ月未満で severe LRTI があった群は喘息疑い診断が多い傾向がみられた (OR：2.3, 95%CI：0.8–6.8) (表 18)。

XIII. 生後 6 カ月未満または 12 カ月未満での LRTI 発症の発育に対する長期的影響

419 人中 336 人 (80.2%) に対して身長・体重の測定を行った。336 人の身長の z-score の中央値は -1.8 (最小：-6.4、最大：1.5)、体重の z-score の中央値は -1.4 (最小：-6.0、最大：2.2) であった。身長、体重に対してそれぞれ 62 人 (22.2%)、117 人 (41.9%) で、低 z-score (-2 以下) であった。その中で少なくとも 6 ヶ月齢、12 カ月齢まで追跡できた小児の年齢の中央値はそれぞれ

49.3 カ月齢 (n=279、最小：37.2、最大：59.5)、52.2 カ月齢 (n=216、最小：43.0、最大：59.5) であった。

生後 6 カ月未満での LRTI 発症があった小児では、低体重 (z-score \leq -2) となる調整オッズ比 (aOR：2.1、95%CI：1.1–3.9) と低身長 (z-score \leq -2) となるオッズ比 (aOR：2.3、95%CI：1.3–4.0) が有意に高かった (表 19)。Severe LRTI では相関はみられなかった。12 カ月未満での LRTI、severe LRTI の有無では低体重では有意な相関はみられなかったが、LRTI 発症ありの群での低身長の調整オッズ比は有意に高かった (aOR：1.8、95%CI：1.0–3.2)。

XIV. 2 歳まで追跡されたコホート参加児のみでの追加解析

追跡期間が短いことによる解析への影響を検討するため、2 歳まで追跡された小児 64 人を対象として結果 I、III、IV、VI～XI にあたる項目の解析を行った。

2 歳まで追跡された 64 人は遅くとも 2014 年 6 月末までに出生しているため、2 歳未満で追跡が終了した 355 人と生まれ月の割合で有意な差がみられた (表 20)。その他の項目では有意差は認められなかったが、2 歳まで追跡された小児では父親の教育歴が高い傾向がみられた。

LRTI 発症率は、Total LRTI はすべての年齢層において低くなり、特に 6–11 カ月齢での発症率 (43.7/100 child-years、95%CI: 23.9–73.3) は大幅な低下がみられた (表 21)。累積発症割合は、Total LRTI に関して、3 回目以降の割合が上昇する月齢が高くなった (図 8)。

検出ウイルスは、RSV の割合が増加した (22.4%) が、大きな違いはみられなかった (表 22)。表 23 に示した年齢層別・ウイルス別 LRTI 発症率に関しては症例数が少なく比較は困難であるが、RSV において全コホート児を対象にした解析では 6–11 カ月齢で severe LRTI の IRR が高くなった

のに対し、有意差は認められないが 0-5 カ月齢でのみ IRR が高くなった (IRR: 2.00、95%CI: 0.29-22.11)。ウイルス別累積発症割合 Total LRTI、severe LRTI 共に、RV-LRTI に対して RSV-LRTI の割合が高くなった (図 9)。

初回 LRTI に関しては、0-5 カ月齢 (67.4/100 child-years、95%CI: 39.2-107.9) で最も高い発症率となり (表 24)、重症度別、年齢層別での検出ウイルスでも結果 VI と同様の傾向であった (表 25)。居住地域別での LRTI 発症率は、Total LRTI (IRR: 1.68、95%CI: 1.05-2.71) と RSV-LRTI (IRR: 3.92、95%CI: 1.21-16.51) では、カイビランでカワヤンに対して有意に高い発症率がみられた (表 26)。

調整ハザード比に関して、2 歳未満での LRTI 発症に有意に関連する危険因子はすべての年齢層において認められなかった (表 28、表 30)。

考察

本研究は、WHO 専門家会議で提唱している SpO₂ を考慮した LRTI の定義に基づき、実験室的ウイルス検出法を用いて 2 歳未満におけるウイルスごとの LRTI 発症率を報告した、初めての研究である。

フィリピンの 2 歳未満児では、高い LRTI 発症率が観察された (74.0/100 child-years)。1 歳未満児 (70.7/100 child-years) では、南アフリカの報告 (51/100 child-year) よりも高い発症率であった[11]。多くの研究では、LRTI の定義として WHO の IMCI の基準を採用しているが[11,64,65]、我々の研究では SpO₂ による分類も加わった LRTI の定義[52]を採用している。これは高い発症率となった要因の一つとして考えられるが、SpO₂ によってのみ LRTI に分類されたエピソードは 13%程度であった。その他、肺炎球菌、Hib ワクチンの低い接種率も要因の一つと考えられる。バングラデシュ (0-5 カ月齢：88.3/100 child-years、6-11 カ月齢：76.0/100 child-years) [64]やインド (0-11 カ月齢：96.0/100 child-years) [65]の研究では、我々の結果よりもさらに高い発症率が報告されている。

本研究結果では、2 歳未満のすべての年齢層で高い LRTI 発症率が観察された (70.7- 80.8/100 child-years)。一方で、異なるパターンを示す研究結果も報告されている。バングラデシュの研究では、0-5 カ月齢 (88.3/100 child-years) で最も高い発症率を示し、年齢層が上がると発症率は低くなった (6-11 カ月齢：76.0/100 child-years、12-23 カ月齢：57.2/100 child-years) [64]。12-23 カ月齢で発症率が低くなる傾向は、前述の南アフリカ[11]やインド[65]での研究結果でも同様であ

った。しかし、別のインド[14]やオーストラリア[66]での研究では、12-23 カ月齢でより高い発症率を示した。この違いは、病原体の違いによると考えられる。12-23 カ月齢で高い発症率を示したインドでの研究では、本研究でも発症年齢が高い IFV や PIV の検出率が高かったのに対し、その他ほとんどの研究では発症年齢が低い RSV や RV の検出率が高かった。

LRTI を発症した小児の累積割合は、12 カ月齢時点で 45%、24 カ月齢時点で 64%であり、1 歳以降は 19%の増加にとどまっている。しかし、LRTI 発症率は 1 歳以降でも変わらず高い値を保っていた。1 回目の LRTI 累積発症割合は 9 カ月齢頃から増加が緩やかになっているのに対し、2 回目、3 回目の累積発症割合は 18 カ月齢頃まで増加率が落ちておらず、同じ小児が繰り返し発症することによって 1 歳以上での LRTI 発症率が高く保たれていることが明らかとなった。

本研究では、約 7 割の LRTI 症例で少なくとも 1 つのウイルスが検出された。このことは、2 歳未満児での LRTI におけるウイルスの重要性を示している。最も多く検出されたウイルスは RV (26%) であり、それに次いで RSV (17%) が多かった。

これまでの研究で、RSV は乳児の LRTI において最も重要な病原体の一つであるとされている[9]。本研究の結果では、RSV-LRTI と severe RSV-LRTI の発症率は 6 カ月未満児で高かった。RSV-LRTI におけるこの年齢層の重要性は、ケニアの出生コホート研究でも示されており[15]、6 カ月未満児は RSV ワクチンの最優先対象として考えられている[52]。一方で、12-23 カ月齢でも、RSV-LRTI の高い発症率が観察された。同様の結果が我々の過去の研究[67]や、ケニア[15]、インドネシア[68]での結果でも示されている。6-11 カ月齢の発症率は他の年齢層よりも低かったが、severe RSV-LRTI の発症率は高く、non-severe RSV-LRTI に対する severe RSV-LRTI の比率も最も高かつ

た。同様の傾向がケニアの研究[15]でも報告されている。RSV ワクチンの対象として、生後 6 カ月以降の乳幼児への配慮も重要である。

RV の LRTI における病原体としての重要性は、いまだに見解が分かれている。健康対照者群を含めたオーストラリアの研究では、1 歳未満の LRTI において RV は RSV 以上に重要であるという結果を示した[33]。しかし、南アフリカの研究では、RV の LRTI への寄与は限られているとした[6]。その他の研究でも、RV は最も頻繁に検出されるが、多くは無症候または軽症であるとしている[32,69]。本研究では、2 歳未満の全年齢層で RV は最も多く検出された。0-5 カ月齢では、severe RV-LRTI の発症率は高く、生後間もなく RV-LRTI および severe RV-LRTI の累積発症割合は上昇していた。本研究の結果からは、RV はおそらく、特に低い年齢層で LRTI に関与していると考えられるが、健康対照者群からの検体採取がないため寄与割合の解析には至らなかった。また、co-detection の 81% に RV が関連していたが、RV は他のウイルスとの重感染[70,71]や、大人では細菌との重感染[72]で症状を悪化させるという報告もあるため、さらなる研究が必要である。

RSV と RV は、その他のウイルスと異なり、生後間もなく関連する LRTI 発症が観察されている。これは、これらのウイルスに対する母親からの移行抗体が十分に得られていない可能性が示唆される。RSV は季節性があり母親の抗体量は時期によって変動すること[73]とウイルスの中和には prefusion F 蛋白に対する抗体である必要があること[74]、RV は多くの血清型が存在するため複数の血清型が流行すること[75]との関連が考えられる。また、移行抗体の抗体価は母親の健康状態に影響を受けるため、妊娠期からの母親の健康状態を良好に保つことも乳幼児の感染予防においても重要な役割を果たすと考えられる。

その他のウイルス (AdV、EV、MPV、MPV、IFV) の検出率は、0.9-8.5% と RSV や RV に比べ低

かった。季節性 IFV の 1 歳未満児に対する影響は高いと言われており[76]、WHO は妊婦への IFV ワクチン接種を強く勧めてきた[26]。しかし、ビリラン島では妊婦に対する季節性 IFV ワクチン接種はほぼ行われていないにもかかわらず、本研究での IFV の検出は 5.8%にとどまり、特に 6 カ月未満児では重症例は 1 例のみで IFV-LRTI の発症率も低かった。他の研究でも、RV や RSV に比べて IFV の発症率は低いという結果が示されている[6,33,64]。しかし、乳幼児での IFV 感染では呼吸器症状がみられない症例もあるため、IMCI や LRTI の基準では見逃されている可能性も考えられる[77]。乳幼児における季節性 IFV の疾病負荷やワクチン戦略に関しては、さらなる検討が必要である。

PIV の検出は 8.5%であり、IFV よりも多かった。これは主に、コホート期間に起きた PIV-3 のアウトブレイクによると考えられる。AdV 7 型[78]や EV-D68[79]に関して severe LRTI や死亡例との関連を過去に報告したが、これらのウイルスの寄与は社会全体に対しては大きくないと考えられる。

年齢層によって検出されるウイルスの割合に違いがみられ、有意差は無かったが severe LRTI の割合も異なっていた。本研究の結果と同様に、RSV や RV は他のウイルスに比べ初感染年齢が低いと報告されているが[32]、季節性があるウイルスに関しては出生時期も関連すると考えられる。0-5 カ月齢、6-11 カ月齢の年齢層は 2 シーズンにわたり観察されたが、12-23 カ月齢は 1 シーズンだけの観察となっているため、RTI 発症とウイルスの関連性が正確に反映されていない可能性がある。ウイルス Negative となる割合は高い年齢層で増加したが、これは主に細菌感染であると考えられるが、細菌の検出を行っていないため季節性との関連は不明である。

2 つ以上のウイルスが検出された LRTI 症例 (co-detection) は、全体の 5%であった。そのうち

severe LRTI に分類されたのは四分の一程度であり、入院例では 28 症例中 1 例のみであった。重感染が重症化を引き起こすという報告[70,72]もあるが、一方で関連がないとする報告[80]もある。Co-detection で検出されたウイルスの多くは RV であるため、RV の LRTI での役割も含め、さらなる検討が必要である。

新生児期（生後 28 日以内）での LRTI 症例のうち、検体採取がなされた 7 症例全てからウイルスが検出された。新生児期のウイルス検出は他の研究でも報告されているが[81-83]、本研究の結果と同様に、RSV が最も頻繁に検出されている。新生児期の呼吸器感染症は、細菌性が疑われることが多いが[84]、ウイルス感染による可能性も十分に考慮する必要性がある。

初回 LRTI は、0-5 カ月齢で最も頻繁に起こっており（67.1/100 child-years）、12-23 カ月齢では有意に低くなっていた。重症化に関しては、初回かどうかの関連はなく、年齢層が低いことが関連していると考えられる。オーストラリアでの研究[32]ではウイルスの初感染に関して、ネパールの研究[69]では有症状呼吸器感染症に関して、必ずしも初回が重症化するわけではないという結果を示している。呼吸器感染症では初回の発症の年齢層の違いによって検出ウイルスの構成が異なるという報告があるが[85]、LRTI でも年齢層によって検出ウイルスの構成は異なっていた。全体としては RSV と RV が多かったが、初回年齢が 12-23 カ月齢では、全 LRTI では RV の検出率が 24%、RSV が 16%であったのに対し、初回 LRTI では RV の検出率が 14%、RSV が 31%であった。

1 歳以降で初回の LRTI を発症した小児全員に、LRTI に満たない呼吸器感染症の発症経験があった（データ提示なし）。この年齢層では、常に暴露の可能性がある RV よりも、季節性的変化がみられる RSV の感染が LRTI 発症を引き起こすと考えられる。

LRTI の発症率は、国内でも地域によって異なっている。The national statistics of the Philippines の報告では、ビリラン州を含む東ビサヤ地方では、急性 LRTI や肺炎の発症率は全国平均を大きく上回っている[50]。地域による発症率の違いは、南アフリカやベトナムの研究でも報告されている[12,86]。我々の 2 か所の研究サイトでも、カイピランでカワヤンの 2 倍程度の発症率が示されたが、出生コホート参加児の特徴の違いはなく、肺炎様症状での医療機関受診率の差も認められていない[87]。本研究から発症率の違いの原因は明らかにできなかったが、ビリラン島のような限定された地域で同じく農村部であっても、ウイルスの流行の違いや、集団免疫による感染防御のレベルに違いが認められることが示唆される。

2 歳未満での LRTI の発症率と関連するものとして、いくつかの因子があげられた。

家庭内に喫煙者がいることは、他の研究でも同様に危険因子として報告されている[88]。受動喫煙による呼吸器の発達や肺組織への影響、免疫機能の障害などが理由として考えられている[89]。低出生体重[11]は LRTI 発症のリスクを高める危険因子として知られているが、本研究では逆の結果となった。低出生体重は、6-11、12-23 カ月齢で LRTI 発症と低い相関を示した。しかし、生後 90 日未満では高い相関を示していた（データ提示なし）。出生体重は、小児の成長に対して、生後 3 カ月までの影響が大きいと報告されている[90]。さらに、出生コホート参加児において、低出生体重であった 51 人のうち、2000g 未満は 5 人のみであった。また、フィリピン人の出生体重はアメリカ人と比べ 250g 低いという報告もある[91]。これらの影響から、他の研究と対照的な結果となった可能性が考えられる。出生順が遅いことと高い LRTI 発症率との関連は、肺炎に対する症例

対照研究で報告されているが[92,93]、出生コホートである本研究では LRTI 発症に関して低いハザード比を示した。出生順が遅いことが LRTI 発症のリスクになるのは、家庭内の年長の子どもの数が増えることがあげられている[92]。生まれ順が遅い子どもに対しては、caregiver が子育ての経験があることによって、第一子の時よりも LRTI に至る前に対処することができている、または重症でない場合には医療機関に連れて行かなくなる可能性も考えられるが、理由は不明である。

母親の教育歴（ ≥ 11 年）は、severe LRTI 発症にのみ、低いハザード比を示した。教育レベルが高いことで、症状が重症化する前に医療機関受診の必要性を判断し、重症化を防げていると考えられる。ケニアでの研究でも高い教育歴は RSV-LRTI の発症率が低くなると報告されている[94]。

7-9 月生まれは、0-5 カ月齢でのみ LRTI 発症率が有意に高かった。ビリラン島では、この年齢層での発症率が高い RSV の流行が 7-12 月頃に大きなピークを迎えるため、流行期前で母体の RSV に対する抗体価が低下することとの関連性が考えられる[73]。12-23 カ月齢での severe LRTI 発症にも有意に関連していたが、この年齢層での severe LRTI では RSV の割合が最も大きいことが理由として考えられる。アトピーの家族歴があることは他の研究でも危険因子として報告されている[95,96] が、6-11 カ月齢でのみ LRTI と severe LRTI 発症に有意関連していた理由は不明である。

家族の人数が多いことと低い LRTI 発症率との関連理由は、大人が多い場合、小児に対して十分なケアが行き届いていることで LRTI 発症に至らないということが考えられる。子どもの人数が多い場合には、ビリラン島での過去の質的調査の結果（データ提示なし）から、LRTI を発症していても医療機関を受診していない症例では caregiver が他の子どもの世話などで医療機関に連れていけなかったという理由があげられているため、LRTI 発症はあったものの医療機関を受診しなかったことで発症率に影響している可能性もある。

本研究の結果では、年齢層によって異なる危険因子が LRTI 発症に関連していたが、これは年齢層によって LRTI の原因となる病原体が異なることや、小児の身体的成長や免疫の発達の違いが要因として考えられる。年齢層や病原体ごとの各危険因子のより正確な関連性を解明するには、解析対象児数を増やした研究が必要である。

生後 6 カ月未満での LRTI 発症は、6 カ月以降での LRTI 発症に高い相関を示した。LRTI 発症の累積割合でも示されたように、同じ小児が複数回 LRTI を発症することで 12 カ月齢以降もそれ以前と変わらない高い LRTI 発症率が維持されている。6 ヶ月未満での LRTI を防ぐことがその後の LRTI 発症防止に有効である可能性が考えられる。解析対象児の人数が少なかったが、12 カ月未満での severe LRTI 発症ありの小児は、3-4 歳時点での喘息疑い診断のオッズ比が高い傾向があった。6 カ月未満での severe LRTI 発症とは関連がみられなかったが 6 カ月未満での入院歴に比べて 6 カ月齢以降での入院歴の方が 2 歳以降での喘息発症と関連が強いという報告[46]と傾向が似ている。しかしながら、今回解析対象とできた数は少なく、有意差は認められなかった。また、ビラン島内では確定診断ができる医療施設がなく、5 歳未満児の喘息診断は急性呼吸器感染症との鑑別が困難であることが多いため[97]、さらに確定診断が行える年齢までの長期的な追跡が必要である。

生後 6 カ月未満での LRTI 発症は、3-4 歳時点での年齢に対する低体重・低身長との有意な相関を示した。しかし、栄養不良が LRTI 発症のリスクを高めることから[94,98]、LRTI を発症した時点で栄養不良状態にあり、その状態が 3-4 歳時点まで続いている可能性も考えられる。本研究の結果からは生後早期での LRTI 発症と低体重・低身長との関連性が示唆されたにとどまるが、LRTI

発症との関連性を明らかにするには、出生時からの継続的な身体測定を行い解析する必要がある。

症例数が十分でなく検討できなかったが、生後 6 カ月または 12 カ月以内での LRTI 発症が 1 回
のみの場合と複数回ある場合で差が生じる可能性も考えられる。また、LRTI 発症を引き起こした
ウイルスによって異なる可能性もある。特に喘息については、RSV や RV との関連が報告されて
いる[43,45]。ウイルス感染によって粘膜が障害され再感染を起こしやすくなることによって LRTI
発症率が増加した可能性が考えられるが[99]、ウイルスに暴露しやすいといった環境的な要因や、
栄養状態や免疫力の低下についても考慮が必要である。

本研究では 2 歳未満での LRTI による死亡例は観察されなかったが、高い発症率のみでなく、小
児の健康に対して長期的な影響を及ぼす可能性も示された。LRTI 発症を予防することは、長期的
な観点からも小児の健康を守るために重要である。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、研究期間が 2 年 3 カ月であり、各年齢層で観察期間
が異なる。研究期間に検出されたウイルスには季節性がみられるため、年齢層ごとのウイルス別
LRTI 率は観察期間に影響を受けている。特に 12-23 カ月齢では 1 シーズンのみのウイルス流行の
み発症率に反映している。RSV や PIV、IFV は明確な季節性があるため、より長期間を通しての研
究が必要である。2 シーズンを通して観察された（2 歳まで追跡された）小児のみを対象とした解
析では、全体として LRTI 発症率は低くなり、特に 6-11 カ月齢での発症率が低かった。これは、
出生時期が 1~6 月に偏っていることによってウイルスの暴露が限定されたことが一因であると
考えられる。全体での解析結果と顕著な違いはみられなかったことから観察期間が短かった小児

が含まれることによるバイアスは小さいと考えられるが、LRTI 発症に関わるウイルスの季節性との関連はこの追加解析によっても明らかにはできなかった。

また、年齢層別やウイルス別での症例数（n 数）が少ないため、LRTI 発症との関連性を十分に示すことができなかった。研究期間を延長することで、より多くの症例が集まることが期待できるため、今後も継続的な研究が望まれる。

次に、LRTI 症例は医療機関受診時のみに集められたことから、受診しなかった場合には反映されていない。しかしながら、先行研究[87]では肺炎様症状のある小児の 90%以上が医療機関を受診していたことから、LRTI 症例のほとんどは反映されていると考えられる。また、研究参加時の年齢中央値が 14 日齢であったため、それ以前に発症した LRTI は反映されていない。

結論

2 歳未満児では高い LRTI 発症率が認められ、その多くにウイルスが関連していた。年齢層によって、ウイルスごとの様々な LRTI、severe LRTI の発症パターンがあり、ワクチン戦略を含めた対策においてこれらを考慮する必要がある。特に 0-5 カ月齢での LRTI 発症は、重症化のリスクと、その後の健康に長期的な影響を及ぼす可能性もあり、十分な対策が必要である。

参考文献

1. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. **2016**; 388(10063):3027–3035.
2. You D, Hug L, Ejdemyr S, et al. Global, regional, and national levels and trends in under-5 mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: A systematic analysis by the un Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation. *Lancet*. **2015**; 386(10010):2275–2286.
3. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. **2017**; 17(11):1133–1161.
4. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. **2018**; 18(11):1191–1210.
5. The Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. **2019**; 6736(19):1–23.
6. Zar HJ, Barnett W, Stadler A, Gardner-Lubbe S, Myer L, Nicol MP. Aetiology of childhood pneumonia in a well vaccinated South African birth cohort: A nested case-control study of the Drakenstein Child Health Study. *Lancet Respir Med*. **2016**; 4(6):463–472.
7. Nguyen TKP, Tran TH, Roberts CL, Graham SM, Marais BJ. Child pneumonia – focus on the

- Western Pacific Region. *Paediatr Respir Rev*. **2017**; 21:102–110.
8. World Health Organization. Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: evidence summaries. 2014. Available at:
https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child-pneumonia-treatment/en/.
Accessed on 12 Sep, 2019.
 9. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. **2017**; 390(10098):946–958.
 10. Nair H, Brooks WA, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. **2011**; 378(9807):1917–1930.
 11. Roux DM le, Nicol MP, Myer L, et al. Lower Respiratory Tract Infections in Children in a Well-vaccinated South African Birth Cohort: Spectrum of Disease and Risk Factors. *Clin Infect Dis*. **2019**; In press.
 12. Roux DM Le, Myer L, Nicol MP, Zar HJ. Incidence and severity of childhood pneumonia in the first year of life in a South African birth cohort: The Drakenstein Child Health Study. *Lancet Glob Heal*. **2015**; 3(2):e95–e103.
 13. Nokes DJ, Okiro EA, Ngama M, et al. Respiratory Syncytial Virus Epidemiology in a Birth Cohort from Kilifi District, Kenya: Infection during the First Year of Life. *J Infect Dis*. **2004**; 190(10):1828–1832.
 14. Broor S, Parveen S, Bharaj P, et al. A Prospective Three-Year Cohort Study of the Epidemiology and Virology of Acute Respiratory Infections of Children in Rural India. *PLoS One*. **2007**; 2(6):e491.

15. Nokes DJ, Okiro EA, Ngama M, et al. Respiratory Syncytial Virus Infection and Disease in Infants and Young Children Studied from Birth in Kilifi District , Kenya. *Clin Infect Dis*. **2008**; 46(1):50–57.
16. Kubale J, Kuan G, Gresh L, et al. Assessing the Incidence of Symptomatic Respiratory Syncytial Virus Illness Within a Prospective Birth Cohort in Managua, Nicaragua. *Clin Infect Dis* [Internet]. **2019**; (In press).
17. Gresh L, Kuan G, Sanchez N, et al. Burden of Influenza and Influenza-associated Pneumonia in the First Year of Life in a Prospective Cohort Study in Managua, Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J*. **2016**; 35(2):152–156.
18. Ison MG, Hayden RT. Adenovirus. *Microbiol Spectrum*. **2015**; 4(4).
19. Royston L, Tapparel C. Rhinoviruses and respiratory enteroviruses: Not as simple as ABC. *Viruses*. **2016**; 8(1).
20. Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK. Global emergence of enterovirus D68: A systematic review. *Lancet Infect Dis*. **2016**; 16(5):e64–e75.
21. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory syncytial virus: Infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev*. **2017**; 30(1):277–319.
22. Mazur NI, Higgins D, Nunes MC, et al. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. *Lancet Infect Dis*. **2018**; 18(10):e295–e311.
23. 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会, 「日本におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン」改訂検討ワーキンググループ. 日本におけるパリビズマブの使用に関するコンセンサスガイドライン. 日本小児科学会雑誌. 2019. Available at:
<http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20190402palivizumabGL.pdf>. Accessed on 15 Sep, 2019.

24. Schildgen V, Hoogen B van den, Fouchier R, et al. Human metapneumovirus: Lessons learned over the first decade. *Clin Microbiol Rev.* **2011**; 24(4):734–754.
25. Karron RA, Collins PL. Parainfluenza viruses. *Fields Virol Sixth Ed.* **2013**; 1(2):242–264.
26. World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* **2012**; 47(87):461–476.
27. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* **2016**; 24(6):490–502.
28. Peltola V, Söderlund-Venermo M, Jartti T. Human bocavirus infections. *Pediatr Infect Dis J.* **2013**; 32(2):178–179.
29. Iaria M, Caccuri F, Apostoli P, et al. Detection of KI WU and Merkel cell polyomavirus in respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect.* **2015**; 21(6):603.e9-603.e15.
30. Esposito S, Rahamat-Langendoen J, Ascolese B, Senatore L, Castellazzi L, Niesters HGM. Pediatric parechovirus infections. *J Clin Virol.* **2014**; 60(2):84–89.
31. Sarna M, Lambert SB, Sloots TP, et al. Viruses causing lower respiratory symptoms in young children: findings from the ORChID birth cohort. *Thorax.* **2017**; thoraxjnl-2017-210233.
32. Sarna M, Ware RS, Lambert SB, Sloots TP, Nissen MD, Grimwood K. Timing of First Respiratory Virus Detections in Infants: A Community-Based Birth Cohort Study. *J Infect Dis.* **2018**; 217(3):418–427.
33. Kusel MMH, Klerk NH de, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of Respiratory Viruses in Acute Upper and Lower Respiratory Tract Illness in the First Year of Life. *Pediatr Infect Dis J.*

- 2006; 25(8):680–686.
34. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of Primary Infection and Reinfection With Respiratory Syncytial Virus. *Am J Dis Child*. **1986**; 140(6):543–546.
 35. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infections in children. *Semin Pediatr Infect Dis*. **1997**; 16(11):1065–1068.
 36. Marchant A, Sadarangani M, Garand M, et al. Maternal immunisation: collaborating with mother nature. *Lancet Infect Dis*. **2017**; 17(7):e197–e208.
 37. Zomer-Kooijker K, Ent CK Van Der, Ermers MJJ, Uiterwaal CSPM, Rovers MM, Bont LJ. Increased risk of wheeze and decreased lung function after respiratory syncytial virus infection. *PLoS One*. **2014**; 9(1): e87162.
 38. Szabo SM, Gooch KL, Korol EE, et al. A population-based study of childhood respiratory morbidity after severe lower respiratory tract infections in early childhood. *J Pediatr*. **2014**; 165(1):123–128.e3.
 39. Fjærli HO, Farstad T, Rød G, Ufert GK, Gulbrandsen P, Nakstad B. Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway. *BMC Pediatr*. **2005**; 5:1–8.
 40. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Shammari N Al, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. **2005**; 16(5):386–392.
 41. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. **2010**; 65(12):1045–1052.

42. Bønnelykke K, Vissing NH, Sevelsted A, Johnston SL, Bisgaard H. Association between respiratory infections in early life and later asthma is independent of virus type. *J Allergy Clin Immunol* . **2015**; 136(1):81-86.e4.
43. Backman K, Ollikainen H, Piippo-Savolainen E, Nuolivirta K, Korppi M. Asthma and lung function in adulthood after a viral wheezing episode in early childhood. *Clin Exp Allergy*. **2018**; 48(2):138–146.
44. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. RSV Infection and Increased Wheezing. *Lancet*. **1999**; .
45. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. **2008**; 178(7):667–672.
46. Homaira N, Briggs N, Oei J-L, et al. Association of Age at First Severe Respiratory Syncytial Virus Disease With Subsequent Risk of Severe Asthma: A Population-Based Cohort Study. *J Infect Dis*. **2018**; 220(4):550–556.
47. Toizumi M, Suzuki M, Nguyen HAT, et al. Viral Acute Respiratory Illnesses in Young Infants Increase the Risk of Respiratory Readmission. *Pediatr Infect Dis J*. **2018**; 37(12):1217–1222.
48. Simões EAF, Chirikov V, Botteman M, Kwon Y, Kuznik A. Long-Term Assessment of Healthcare Utilization Five Years After Respiratory Syncytial Virus Infection in US Infants. *J Infect Dis*. **2019**; (In press).
49. Tamaki R, Tallo VL, Tan AG, et al. Comprehensive Etiological and Epidemiological Study on Acute Respiratory Infections in Children: Providing Evidence for the Prevention and Control of Childhood Pneumonia in the Philippines. *J Disaster Res*. **2018**; 13(4):740–750.
50. Philippine Statistics Authority. Population of Region VIII - Central Visayas (Based on the 2015

- Census of Population). **2016**; Available at: <https://psa.gov.ph/content/population-region-viii-eastern-visayas-based-2015-census-population>. Accessed on 12 Sep, 2019.
51. Schreiner M. A Simple Poverty Scorecard for the Philippines. Philipp. J. Dev. 2007 Available at: <http://dirp4.pids.gov.ph/ris/pjd/pidspjd07-2poverty.pdf>. Accessed on 12 Sep, 2019.
 52. Modjarrad K, Giersing B, Kaslow DC, Smith PG, Moorthy VS. WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development Report from a World Health Organization Meeting held on 23-24 March 2015. Vaccine. **2016**; 34(2):190–197.
 53. World Health Organization. Technical bases for the WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first-level health facilities. **1991**; Available at: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/ari_91_20/en/. Accessed on 12 Sep, 2019.
 54. Suzuki A, Lupisan S, Furuse Y, et al. Respiratory viruses from hospitalized children with severe pneumonia in the Philippines. BMC Infect Dis [Internet]. BMC Infectious Diseases; **2012**; 12(267).
 55. Bellau-Pujol S, Vabret A, Legrand L, et al. Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory RNA viruses. J Virol Methods. **2005**; 126:53–63.
 56. Heim A, Ebnet C, Harste G, Pring-Åkerblom P. Rapid and quantitative detection of human adenovirus DNA by real-time PCR. J Med Virol. **2003**; 70(2):228–239.
 57. National Institute for Infectious Diseases. National Institute for Infectious Diseases. Influenza Diagnosis Manual [Japanese]. 2014; Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Influenza2014.pdf>. Accessed on 12 Sep, 2019.
 58. Malasao R, Okamoto M, Chaimongkol N, et al. Molecular characterization of human respiratory

- syncytial virus in the Philippines, 2012-2013. PLoS One. **2015**; 10(11):e0142192.
59. Bonroy C, Vankeerberghen A, Boel A, Beenhouwer H De. Use of a multiplex real-time PCR to study the incidence of human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus infections during two winter seasons in a Belgian paediatric hospital. Clin Microbiol Infect. **2007**; 13(5):504–509.
 60. Matsuzaki Y, Takashita E, Okamoto M, et al. Evaluation of a new rapid antigen test using immunochromatography for detection of human metapneumovirus in comparison with real-time PCR assay. J Clin Microbiol. **2009**; 47(9):2981–2984.
 61. Sato M, Saito R, Sakai T, et al. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus infections among children with acute respiratory symptoms in a community over three seasons. J Clin Microbiol. **2005**; 43(1):36–40.
 62. Peret TCT, Hall CB, Schnabel KC, Golub JA, Anderson LJ. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. J Gen Virol. **1998**; 79(9):2221–2229.
 63. World Health Organization. WHO Reference 2007 STATA macro package [Internet]. World Heal. Organ. **2007**; Available at: https://www.who.int/growthref/tools/readme_stata.pdf?ua=1. Accessed on 15 Sep, 2019.
 64. Havers FP, Fry AM, Goswami D, et al. Population-based Incidence of Childhood Pneumonia Associated With Viral Infections in Bangladesh. Pediatr Infect Dis J. **2019**; 38(4):344–350.
 65. Krishnan A, Kumar R, Broor S, et al. Epidemiology of viral acute lower respiratory infections in a community-based cohort of rural north Indian children. J Glob Health. **2019**; 9(1):010433.

66. Sarna M, Ware RS, Sloots TP, Nissen MD, Grimwood K, Lambert SB. The burden of community-managed acute respiratory infections in the first 2-years of life. *Pediatr Pulmonol.* **2016**; 51(12):1336–1346.
67. Ueno F, Tamaki R, Saito M, et al. Age - specific incidence rates and risk factors for respiratory syncytial virus - associated lower respiratory tract illness in cohort children under 5 years old in the Philippines. *Influenza Other Respi Viruses.* **2019**; (September 2018).
68. Simões EAF, Mutyara K, Soh S, Agustian D, Hibberd ML, Kartasasmita CB. The epidemiology of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in children less than 5 years of age in indonesia. *Pediatr Infect Dis J.* **2011**; 30(9):778–784.
69. Boonyaratankornkit J, Englund JA, Magaret AS, et al. Primary and Repeated Respiratory Viral Infections Among Infants in Rural Nepal. *J Pediatric Infect Dis Soc.* **2018**; In press.
70. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* **2002**; 165(9):1285–1289.
71. Cilla G, Ate EO, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in Community-Acquired Pneumonia in Children Aged Less Than 3 Years Old: High Rate of Viral Coinfection. *J Med Virol.* **2008**; 80:1298–1304.
72. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax.* **2008**; 63(1):42–48.
73. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, Meakins T, Aaby P, Simoes EAF. Seasonal Variation of Maternally Derived Respiratory Syncytial Virus Antibodies and Association with Infant Hospitalizations for Respiratory Syncytial Virus. *J Pediatr.* **2009**; 154(2):296–299.

74. Chu HY, Steinhoff MC, Magaret A, et al. Respiratory Syncytial Virus Transplacental Antibody Transfer and Kinetics in Mother-Infant Pairs in Bangladesh. *J Infect Dis.* **2014**; 210(10):1582–1589.
75. Daleno C, Piralla A, Scala A, Senatore L, Principi N, Esposito S. Phylogenetic analysis of human rhinovirus isolates collected from otherwise healthy children with community-acquired pneumonia during five successive years. *PLoS One.* **2013**; 8(11): e80614.
76. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med.* **2000**; 342(4):232–239.
77. Thompson MG, Levine MZ, Bino S, et al. Underdetection of laboratory-confirmed influenza-associated hospital admissions among infants: a multicentre, prospective study. *Lancet Child Adolesc Heal.* **2019**; 3(11):781–794.
78. Yamamoto D, Okamoto M, Lupisan S, et al. Impact of human adenovirus serotype 7 in hospitalized children with severe fatal pneumonia in the Philippines. *Jpn J Infect Dis.* **2014**; 67(2):105–110.
79. Imamura T, Fuji N, Suzuki A, et al. Enterovirus 68 among children with severe acute respiratory infection, the Philippines. *Emerg Infect Dis.* **2011**; 17(8):1430–1435.
80. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, et al. In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PLoS One.* **2009**; 4(2):e4596.
81. Cho HJ, Shim SY, Son DW, Sun YH, Tchah H, Jeon IS. Respiratory viruses in neonates hospitalized with acute lower respiratory tract infections. *Pediatr Int.* **2013**; 55(1):49–53.
82. Farzin A, Saha SK, Baqui AH, et al. Population-based incidence and etiology of community-acquired neonatal viral infections in Bangladesh: A community-based and hospital-based

- surveillance study. *Pediatr Infect Dis J.* **2015**; 34(7):706–711.
83. Sarna M, Alsaleh A, Lambert SB, et al. Respiratory viruses in neonates: A prospective, community-based birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* **2016**; 35(12):1355–1357.
 84. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* **2005**; 103:211–219.
 85. Regamey N, Kaiser L, Roiha HL, et al. Viral etiology of acute respiratory infections with cough in infancy: A community-based birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* **2008**; 27(2):100–105.
 86. Anders KL, Nguyen HL, Nguyen NM, et al. Epidemiology and virology of acute respiratory infections during the first year of life: A birth cohort study in Vietnam. *Pediatr Infect Dis J.* **2015**; 34(4):361–370.
 87. Kosai H, Tamaki R, Saito M, et al. Incidence and risk factors of childhood pneumonia-like episodes in Biliran Island, Philippines - A community-based study. *PLoS One.* **2015**; 10(5):e0125009.
 88. Vanker A, Barnett W, Workman L, et al. Early-life exposure to indoor air pollution or tobacco smoke and lower respiratory tract illness and wheezing in African infants: a longitudinal birth cohort study. *Lancet Planet Heal.* **2017**; 1(8):e328–e336.
 89. Gibbs K, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Impact of tobacco smoke and nicotine exposure on lung development. *Chest.* **2016**; 149(2):552–561.
 90. Arifeen SE, Black RE, Caulfield LE, et al. Infant growth patterns in the slums of Dhaka in relation to birth weight, intrauterine growth retardation, and prematurity. *Am J Clin Nutr.* **2000**; 72:1010–1017.
 91. Adair LS. Low birth weight and intrauterine growth retardation in Filipino infants. *Pediatrics.* **1989**; 84(4):613–22.

92. Barsam FJBG, Borges GSD, Severino ABA, Mello LM De, Silva AS Da, Nunes AA. Factors associated with community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents aged 6 months to 13 years old. *Eur J Pediatr*. **2013**; 172(4):493–499.
93. César JA, Victora CG, Barros FC, Santos IS, Flores JA. Impact of breast feeding on admission for pneumonia during postneonatal period in Brazil: Nested case-control study. *Br Med J*. **1999**; 318(7194):1316–1320.
94. Okiro EA, Ngama M, Bett A, Cane PA, Medley GF, James Nokes D. Factors associated with increased risk of progression to respiratory syncytial virus-associated pneumonia in young Kenyan children. *Trop Med Int Heal*. **2008**; 13(7):914–926.
95. Trefny P, Stricker T, Baerlocher C, Sennhauser FH. Family history of atopy and clinical course of RSV infection in ambulatory and hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol*. **2000**; 30(4):302–306.
96. Stensballe LG, Kristensen K, Simoes EAF, et al. Atopic disposition, wheezing, and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: A nested case-control study. *Pediatrics*. **2006**; 118(5).
97. Philippine Academy of Pediatric Pulmonologists. CHILDHOOD ASTHMA. **1995**.
98. Paynter S, Ware RS, Lucero MG, et al. Malnutrition: a risk factor for severe respiratory syncytial virus infection and hospitalization. *Pediatr Infect Dis J*. **2014**; 33(3):267–271.
99. Restori KH, Srinivasa BT, Ward BJ, Fixman ED. Neonatal immunity, respiratory virus infections, and the development of asthmastori, Katherine H. Srinivasa, Bh. *Front Immunol*. **2018**; 9(JUN):1–18.
100. Kiang D, Kalra I, Yagi S, et al. Assay for 5' noncoding region analysis of all human rhinovirus

prototype strains. J Clin Microbiol. **2008**; 46(11):3736–3745.

101. Kiang D, Yagi S, Kantardjieff KA, Kim EJ, Louie JK, Schnurr DP. Molecular characterization of a variant rhinovirus from an outbreak associated with uncommonly high mortality. J Clin Virol. **2007**; 38(3):227–237.

表

表 1. ウイルスの検出、亜型／種の決定に用いたプライマーとプローブ

ウイルス	方法	遺伝子領域	名称	遺伝子配列 (5'-3')	参考文献
AdV	rt-PCR	Hexon	AQ2	GCCCCAGTGGTCTTACATGCACATC	Heim(2003)[56]
			AQ1	GCCACGGTGGGGTTTCTA-AACTT	
			AP	FAM-TGCACCAGACCCGGGCTCAGGTACTCCGA-TAMRA	
EV/RV	PCR/シーケンス	5'UTR	DK001	CAAGCACTTCTGTTTCCC	Suzuki(2012)[54] (Kiang[100][101]より改変)
			DK004	CACGGACACCCAAAGTAGT	
RSV	Multiplex rt-PCR (with MPV)	N		GCTCTTAGCAAAGTCAAGTTRAATGATACA	Malasao(2015)[58] (Bonroy(2007)[59]より改変)
				GTTTYTGACATCATAATTRGGAGT	
				VIC-CTRTCATCCAGCAAATAYACYATCCAACGKAGYACAGG-MGB	
	Heminested PCR/ シーケンス	G	GPA	GAAGTGTTCAACTTTGTACC	Sato(2005)[61] (Peret(1998)[62]より改変)
			nRSAG	TATGCAGCAACAATCCAACC	
			F1	CAACTCCATTGTTATTTGCC	
			GPB	AAGATGATTACCATTTTGAAGT	
			nRSBG	GTGGCAACAATCAACTCTGC	
			F1	CAACTCCATTGTTATTTGCC	
MPV	Multiplex rt-PCR (with RSV)	N		CATATAAGCATGCTATATTTAAAGAGTCTCA	Matsuzaki(2009)[60] (Bonroy(2007)[59]より改変) *[60]より当研究室で改変
				CCTATYTCTGCAGCATATTTGTAATCA G	
				FAM-CAACHGCAGTRACACCYTCATCATTRCA-BHQ1*	

PIV-1	Multiplex PCR	HN	PIS1+	CCGGTAATTTCTCATACCTATG	Bellau-Pujol(2005) [55]
			PIS1 –	CCTTGGAGCGGAGTTGTTAAG	
PIV-2		HN	PIP2+	AACAATCTGCTGCAGCATT	
			PIP2 –	ATGTCAGACAATGGGCAAAT	
PIV-3		HN	Para3.1	CTCGAGGTTGTCAGGATATAG	
			Para3.2	CTTTGGGAGTTGAACACAGTT	
PIV-4		P	PIP4+	CCTGAACGGTTGCAYTCAGG	
			PIP4 –	TTGCATCAAGAATGAGTCCT**	
**[55]より当研究室で改変					
IFV-A (H1N1pdm)	rt-PCR	HA	NIID-swH1 TMPrimer-F1	AGAAAAGAATGTAACAGTAACACACTCTGT	NIID(2014)[57]
			NIID-swH1 TMPrimer-R1	TGTTTCCACAATGTARGACCAT	
			NIID-swH1 Probe2	FAM-CAGCCAGCAATRTTRCATTACC-MGB	
IFV-A(H3N2)	rt-PCR	HA	NIID-H3 TMPrimer-F1	CTATTGGACAATAGTAAAACCGGGRGA	
			NIID-H3 TMPrimer-R1	GTCATTGGGRATGCTTCCATTGG	
			NIID-H3 Probe1	FAM-AAGTAACCCCKAGGAGCAATTAG-MGB	
IFV-B	rt-PCR	NS	NIID-TypeB TMPrimer-F1	GGAGCAACCAATGCCAC	
			NIID-TypeB TMPrimer-R1	GKTAGGCGGTCTTGACCAG	
			NIID-TypeB Probe1	FAM-ATAAACTTTGAAGCAGGAAT-MGB	

略語：PCR, polymerase chain reaction; rt-PCR, real-time polymerase chain reaction; AdV, Adenovirus; RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus; NIID, National Institute of Infectious Diseases.

表 2. 追跡終了時の年齢別出生コホート参加児の背景

		追跡終了時年齢				p 値
背景		計 n=419	<6 カ月 n=84 ^a	6-11 カ月 n=88	≥12 カ月 n=247	
性別	男	212 (50.6)	43 (51.2)	40 (45.5)	129 (52.2)	0.547
	女	207 (49.4)	41 (48.8)	48 (54.6)	118 (47.8)	
居住地域	カワヤン	207 (49.4)	34 (40.5)	44 (50.0)	129 (52.2)	0.176
	カイピラン	212 (50.6)	50 (59.5)	44 (50.0)	118 (47.8)	
生まれ月	1-3 月	115 (27.5)	41 (48.8)	2 (2.3)	72 (29.2)	<0.001
	4-6 月	135 (32.2)	25 (29.8)	12 (13.6)	98 (39.7)	
	7-9 月	92 (22.0)	8 (9.5)	43 (48.9)	41 (16.6)	
	10-12 月	77 (18.4)	10 (11.9)	31 (35.2)	36 (14.6)	
出生体重	≥2500g	333 (86.7)	70 (89.7)	67 (83.8)	196 (86.7)	0.540
	<2500g	51 (13.3)	8 (10.3)	13 (16.3)	30 (13.3)	
早産	なし	413 (99.3)	82 (98.8)	87 (100.0)	244 (99.2)	0.627
	あり	3 (0.7)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)	
完全母乳育児	≥150 日	207 (59.1)	27 (49.1)	36 (54.6)	144 (62.9)	0.179
	<150 日	119 (34.0)	21 (38.2)	25 (39.9)	73 (31.9)	
	なし	24 (6.9)	7 (12.7)	5 (7.6)	12 (5.2)	
出生順	一番目	84 (20.1)	17 (20.2)	19 (21.6)	48 (19.4)	0.754
	二番目	107 (25.5)	24 (28.6)	25 (28.4)	58 (23.5)	
	三番目以降	228 (54.4)	43 (51.2)	44 (50.0)	141 (57.1)	
血縁の母親との同居	あり	412 (98.3)	83 (98.8)	87 (98.9)	242 (98.0)	0.795
	なし	7 (1.7)	1 (1.2)	1 (1.1)	5 (2.0)	
アトピー家族歴	なし	291 (69.5)	60 (71.4)	60 (68.2)	171 (69.2)	0.893
	あり	128 (30.6)	24 (28.6)	28 (31.8)	76 (30.8)	
家族人数	<7 人	206 (49.2)	37 (44.1)	43 (48.9)	126 (51.0)	0.543
	≥7 人	213 (50.8)	47 (56.0)	45 (51.1)	121 (49.0)	
一部屋当たりの人数 ^b	<2 人	89 (21.2)	16 (19.1)	19 (21.6)	54 (21.9)	0.859
	≥2 人	330 (78.8)	68 (81.0)	69 (78.4)	193 (78.1)	

Caregiver の喫煙	なし	404 (96.4)	80 (95.2)	86 (97.7)	238 (96.4)	0.678
	あり	15 (3.6)	4 (4.8)	2 (2.3)	9 (3.6)	
家庭内の喫煙者	なし	155 (37.0)	31 (36.9)	37 (42.1)	87 (35.2)	0.523
	あり	264 (63.0)	53 (63.1)	51 (58.0)	160 (64.8)	
母親の教育歴	< 6 年	95 (22.7)	21 (25.0)	17 (19.3)	57 (23.1)	0.903
	6-11 年	243 (58.0)	46 (54.8)	53 (60.2)	144 (58.3)	
	≥12 年	81 (19.3)	17 (20.2)	18 (20.5)	46 (18.6)	
父親の教育歴	< 6 年	152 (42.7)	33 (50.0)	24 (34.8)	95 (43.0)	0.387
	6-11 年	146 (41.0)	26 (39.4)	32 (46.4)	88 (39.8)	
	≥12 年	58 (16.3)	7 (10.6)	13 (18.8)	38 (17.2)	
SES スコア	≥30	202 (48.2)	40 (47.6)	48 (54.6)	114 (46.2)	0.398
	<30	217 (51.8)	44 (52.4)	40 (45.5)	133 (53.9)	

()内はパーセンテージを表示

^a 84 人中 19 人は 6 カ月未満で研究期間が終了

^b 一部屋値の人数は家族人数を部屋数で除して算出

出生時体重 (n=35)、早産 (n=3)、完全母乳育児 (n=69)、父親の教育歴 (n=63) はデータ欠損のため解析から除外

略語：SES, Socioeconomic status.

表 3. 年齢層別 LRTI 発症率 (100 child-years) と severe LRTI の non-severe LRTI に対する発症率比

LRTI 分類	0-5 カ月齢			6-11 カ月齢			生後 1 年目 (0-11 カ月齢)			生後 2 年目 (12-23 カ月齢)			合計		
	n	IR [95%CI]	IRR [95%CI]	n	IR [95%CI]	IRR [95%CI]	n	IR [95%CI]	IRR [95%CI]	n	IR [95%CI]	IRR [95%CI]	n	IR [95%CI]	IRR [95%CI]
Non-severe LRTI	77	44.0 [34.7-54.9]	1	63	43.2 [33.2-55.3]	1	140	43.6 [36.7-51.5]	1	93	61.1 [49.3-74.9]	1	233	49.3 [43.1-56.0]	1
Severe LRTI	45	25.7 [18.7-34.4]	0.58 [0.40-0.86]	36	24.7 [17.3-34.2]	0.57 [0.37-0.87]	81	25.2 [20.0-31.4]	0.58 [0.43-0.77]	26	17.1 [11.2-25.0]	0.28 [0.17-0.44]	107	22.6 [18.5-27.3]	0.46 [0.36-0.58]
Undefined LRTI	2	-	-	4	-	-	6	-	-	4	-	-	10	-	-
Total LRTI	124	70.8 [58.9-84.4]	-	103	70.7 [57.7-85.7]	-	227	70.7 [61.8-80.6]	-	123	80.8 [67.2-96.5]	-	350	74.0 [66.4-82.2]	-

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む

観察された child-years は 0-5、6-11、12-23 カ月齢でそれぞれ 175.2、145.7、152.2 child-years

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; IR, incidence rate; IRR, incidence rate ratio; 95%CI, 95% confidence interval.

表 4. LRTI 症例から検出されたウイルスとその亜型／種

検出ウイルス	Non-severe LRTI	Severe LRTI	Undefined LRTI	Total LRTI
AdV	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)
RV	59 (27.3)	26 (25.0)	2 (22.2)	87 (26.4)
RV-A	33	13	2	48
RV-B	5	0	0	5
RV-C	21	13	0	34
EV	6 (2.8)	4 (3.9)	0 (0.0)	10 (3.0)
EV-A	1	0	0	1
EV-B	3	1	0	4
EV-C	1	0	0	1
EV-D (D68)	1	3	0	4
RSV	30 (13.9)	23 (22.1)	3 (33.3)	56 (17.0)
RSV-A	3	9	1	13
RSV-B	27	12	2	41
RSV-untyped	0	2	0	2
MPV	6 (2.8)	3 (2.9)	0 (0.0)	9 (2.7)
PIV	22 (10.2)	6 (5.8)	0 (0.0)	28 (8.5)
PIV-1	3	3	0	6
PIV-2	1	0	0	1
PIV-3	17	3	0	20
PIV-4	1	0	0	1
IFV	11 (5.1)	7 (6.7)	1 (11.1)	19 (5.8)
IFV-A	10	6	1	17
IFV-B	1	1	0	2
Co-detection	11 (5.1)	4 (3.9)	1 (11.1)	16 (4.9)
Negative	68 (31.5)	31 (29.8)	2 (22.2)	101 (30.7)
小計	216 (100.0)	104 (100.0)	9 (100.0)	329 (100.0)
検体なし	17	3	1	21
計	233	107	10	350

()内はパーセンテージを表示

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; AdV, Adenovirus; RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

表 5. LRTI の入院症例から検出されたウイルス (n=28)

年齢層	LRTI 分類	検出ウイルス	症例数
0-5 カ月 齡	Non-severe	RSV	1
	Severe	RV	3
	Severe	EV	2
	Severe	RSV	5
	Severe	Co-detection	1
	Severe	Negative	1
	Undefined	RSV	1
6-11 カ月 齡	Severe	RV	2
	Severe	PIV	3
	Severe	Negative	2
	Severe	RSV	2
	Severe	IFV	1
	Severe	Negative	1
12-23 カ月 齡	Severe	MPV	1
	Severe	Negative	1
	Severe	RSV	1

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

表 6. 2 つ以上のウイルスが検出された症例 (Co-detection) の検出ウイルスの組み合わせ (n=16)

月 齢	LRTI 分類	検出ウイルス 1	検出ウイルス 2
2	Non-severe	RV-A	PIV-3
2	Severe	RV-A	RSV-untyped
3	Non-severe	RV-A	PIV-3
3	Non-severe	RV-A	PIV-1
3	Non-severe	RV-B	RSV-B
3	Severe	RV-A	RSV-A
4	Non-severe	RV-C	AdV
5	Non-severe	RV-A	RSV-A
5	Non-severe	RV-C	RSV-B
6	Non-severe	RSV-B	PIV-3
6	Severe	RV-B	RSV-B
9	Non-severe	MPV	IFV-B
10	Non-severe	RV-A	AdV
12	Undefined	RV-B	RSV-A
14	Non-severe	RSV-B	IFV-B
14	Severe	RV-B	RSV-B

略語 : LRTI, lower respiratory tract infection; AdV, Adenovirus; RV, Rhinovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

表 7. 生後 28 日以内に発症した LRTI で検出されたウイルス (n=7)

日 齢	LRTI 分類	検出ウイルス
15	Severe	RV-C
17	Severe	RSV-untyped
18	Severe	RSV-A
24	Non-severe	RV-A
26	Severe	EV-B
28	Severe	RV-C
28	Severe	EV-D

1 症例は検体採取なし

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus.

表 8. 月齢別 Non-severe LRTI と severe LRTI を発症した推定数

月齢	AdV					RV					EV				
	Non-severe LRTI		Severe LRTI		p 値	Non-severe LRTI		Severe LRTI		p 値	Non-severe LRTI		Severe LRTI		p 値
	発症 あり	発症 なし	発症 あり	発症 なし		発症 あり	発症 なし	発症 あり	発症 なし		発症 あり	発症 なし	発症 あり	発症 なし	
1	0	419	0	419	NA	1	418	1	418	1.000	0	419	2	417	0.499
2	0	419	0	419	NA	5	414	2	417	0.415	0	419	2	417	0.499
3	0	419	0	419	NA	13	406	5	414	0.093	0	419	2	417	0.499
4	0	419	0	419	NA	17	402	7	412	0.060	1	418	2	417	1.000
5	0	419	0	419	NA	26	393	13	406	0.048	1	418	2	417	1.000
6	0	419	0	419	NA	31	388	16	403	0.035	1	418	2	417	1.000
7	0	419	0	419	NA	35	384	20	399	0.050	1	418	2	417	1.000
8	0	419	0	419	NA	36	383	20	399	0.037	1	418	2	417	1.000
9	1	418	0	419	1.000	40	379	22	397	0.024	1	418	3	416	0.624
10	1	418	0	419	1.000	40	379	25	394	0.070	1	418	3	416	0.624
11	3	416	0	419	1.000	45	374	27	392	0.036	4	415	3	416	1.000
12	5	414	0	419	0.062	48	371	27	392	<0.001	4	415	3	416	1.000
13	5	414	0	419	0.062	54	365	27	392	0.002	4	415	3	416	1.000
14	7	412	0	419	0.015	59	360	27	392	<0.001	6	413	5	414	1.000
15	7	412	0	419	0.015	63	356	27	392	<0.001	6	413	5	414	1.000
16	7	412	0	419	0.015	66	353	29	390	<0.001	8	411	5	414	0.578
17	7	412	0	419	0.015	70	349	29	390	<0.001	8	411	5	414	0.578
18	7	412	0	419	0.015	73	346	29	390	<0.001	8	411	5	414	0.578
19	7	412	0	419	0.015	76	343	29	390	<0.001	8	411	5	414	0.578
20	7	412	0	419	0.015	76	343	32	387	<0.001	11	408	5	414	0.206
21	7	412	0	419	0.015	80	339	36	383	<0.001	11	408	5	414	0.206
22	7	412	0	419	0.015	84	335	36	383	<0.001	11	408	5	414	0.206
23	7	412	0	419	0.015	84	335	36	383	<0.001	11	408	5	414	0.206
24	7	412	0	419	0.015	90	329	36	383	<0.001	11	408	5	414	0.206

月 齢	RSV					MPV					PIV				
	Non-severe LRTI		Severe LRTI		p 値	Non-severe LRTI		Severe LRTI		p 値	Non-severe LRTI		Severe LRTI		p 値
	発症 あり	発症 なし	発症 あり	発症 なし		発症 あり	発症 なし	発症 あり	発症 なし		発症 あり	発症 なし	発症 あり	発症 なし	
1	0	419	2	417	0.499	0	419	0	419	NA	0	419	0	419	NA
2	2	417	5	414	0.451	0	419	0	419	NA	0	419	2	417	0.499
3	5	414	6	413	1.000	0	419	0	419	NA	2	417	2	417	1.000
4	11	408	11	408	1.000	1	418	1	418	1.000	2	417	2	417	1.000
5	17	402	12	407	0.450	1	418	1	418	1.000	2	417	2	417	1.000
6	19	400	13	406	0.368	1	418	1	418	1.000	6	413	2	417	0.287
7	20	399	17	402	0.737	2	417	1	418	1.000	8	411	2	417	0.107
8	20	399	18	401	0.868	2	417	1	418	1.000	12	407	3	416	0.034
9	23	396	18	401	0.522	2	417	1	418	1.000	12	407	3	416	0.034
10	23	396	21	398	0.877	4	415	1	418	0.374	15	404	3	416	0.007
11	25	394	21	398	0.650	4	415	1	418	0.374	15	404	7	412	0.129
12	25	394	23	396	0.882	4	415	1	418	0.374	17	402	8	411	0.103
13	26	393	25	394	1.000	4	415	1	418	0.374	19	400	8	411	0.049
14	30	389	25	394	0.579	4	415	1	418	0.374	22	397	8	411	0.014
15	32	387	27	392	0.589	4	415	1	418	0.374	24	395	8	411	0.006
16	32	387	29	390	0.791	4	415	3	416	1.000	27	392	8	411	0.002
17	37	382	29	390	0.369	6	413	3	416	0.505	29	390	8	411	0.001
18	42	377	29	390	0.136	6	413	3	416	0.505	32	387	8	411	<0.001
19	45	374	29	390	0.067	9	410	3	416	0.143	32	387	8	411	<0.001
20	48	371	32	387	0.077	9	410	3	416	0.143	38	381	8	411	<0.001
21	56	363	36	383	0.035	13	406	3	416	0.020	42	377	8	411	<0.001
22	56	363	36	383	0.035	17	402	3	416	0.002	42	377	8	411	<0.001
23	56	363	36	383	0.035	17	402	8	411	0.103	42	377	8	411	<0.001
24	56	363	36	383	0.035	17	402	8	411	0.103	42	377	8	411	<0.001

月 齢	IFV				p 値
	Non-severe LRTI		Severe LRTI		
	発症 あり	発症 なし	発症 あり	発症 なし	
1	0	419	0	419	NA
2	0	419	0	419	NA
3	0	419	0	419	NA
4	1	418	1	418	1.000
5	2	417	1	418	1.000
6	3	416	1	418	0.624
7	3	416	2	417	1.000
8	7	412	2	417	0.177
9	9	410	4	415	0.263
10	10	409	5	414	0.297
11	10	409	5	414	0.297
12	10	409	5	414	0.297
13	12	407	5	414	0.139
14	12	407	5	414	0.139
15	14	405	7	412	0.184
16	16	403	7	412	0.089
17	19	400	12	407	0.027
18	21	398	12	407	0.154
19	21	398	12	407	0.154
20	21	398	12	407	0.154
21	21	398	12	407	0.154
22	21	398	12	407	0.154
23	21	398	12	407	0.154
24	21	398	12	407	0.154

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; AdV, Adenovirus; RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

表 9. 検出ウイルスごとの年齢層別 LRTI 発症率 (100 child-years) と non-severe LRTI に対する severe LRTI の発症率比

検出ウイルス	LRTI 分類	0-5 カ月齢					6-11 カ月齢					12-23 カ月齢				
		n	IR	[95%CI]	IRR	[95%CI]	n	IR	[95%CI]	IRR	[95%CI]	n	IR	[95%CI]	IRR	[95%CI]
AdV	Non-severe	0	0.0	[0.0-2.1]	1		2	1.4	[0.2-5.0]	1		1	0.7	[0.0-3.7]	1	
	Severe	0	0.0	[0.0-2.1]	0.00	[0.00-0.00]	0	0.0	[0.0-2.5]	0.00	[0.00-5.32]	0	0.0	[0.0-2.4]	0.00	[0.00-39.00]
	Total	0	0.0	[0.0-2.1]	-	-	2	1.4	[0.2-5.0]	-	-	1	0.7	[0.0-3.7]	-	-
RV	Non-severe	24	13.7	[8.8-20.4]	1		13	8.9	[4.8-15.3]	1		22	14.5	[9.1-21.9]	1	
	Severe	15	8.6	[4.8-14.1]	0.63	[0.30-1.24]	7	4.8	[1.9-9.9]	0.54	[0.18-1.45]	4	2.6	[0.7-6.7]	0.18	[0.05-0.54]
	Total	39	22.3	[15.8-30.4]	-	-	21	14.4	[8.9-22.0]	-	-	27	17.7	[11.7-25.8]	-	-
EV	Non-severe	1	0.6	[0.0-3.2]	1		2	1.4	[0.2-5.0]	1		3	2.0	[0.4-5.8]	1	
	Severe	2	1.1	[0.1-4.1]	2.00	[0.10-117.99]	1	0.7	[0.0-0.0]	0.50	[0.01-9.60]	1	0.7	[0.0-3.7]	0.33	[0.01-4.15]
	Total	3	1.7	[0.4-5.0]	-	-	3	2.1	[0.4-6.0]	-	-	4	2.6	[0.7-6.7]	-	-
RSV	Non-severe	15	8.6	[4.8-14.1]	1		3	2.1	[0.4-6.0]	1		12	7.9	[4.1-13.8]	1	
	Severe	11	6.3	[3.1-11.2]	0.73	[0.30-1.71]	7	4.8	[1.9-9.9]	2.33	[0.53-13.98]	5	3.3	[1.1-7.7]	0.42	[0.11-1.27]
	Total	27	15.4	[10.2-22.4]	-	-	11	7.6	[3.8-13.5]	-	-	18	11.8	[7.0-18.7]	-	-
MPV	Non-severe	1	0.6	[0.0-3.2]	1		1	0.7	[0.0-3.8]	1		4	2.6	[0.7-6.7]	1	
	Severe	1	0.6	[0.0-3.2]	1.00	[0.01-78.50]	0	0.0	[0.0-2.5]	0.00	[0.00-39.00]	2	1.3	[0.2-4.7]	0.50	[0.05-3.49]
	Total	2	1.1	[0.1-4.1]	-	-	1	0.7	[0.0-3.8]	-	-	6	3.9	[1.5-8.6]	-	-
PIV	Non-severe	4	2.3	[0.6-5.8]	1		7	4.8	[1.9-9.9]	1		11	7.2	[3.6-12.9]	1	
	Severe	2	1.1	[0.1-4.1]	0.50	[0.05-3.49]	4	2.7	[0.7-7.0]	0.57	[0.12-2.25]	0	0.0	[0.0-2.4]	0.00	[0.00-0.40]
	Total	6	3.4	[1.37-5]	-	-	11	7.6	[3.8-13.5]	-	-	11	7.2	[3.6-12.9]	-	-

IFV	Non-severe	3	1.7	[0.4-5.0]	1		4	2.7	[0.7-7.0]	1		4	2.6	[0.7-6.7]	1	
	Severe	1	0.6	[0.0-3.2]	0.33	[0.01-4.15]	3	2.1	[0.4-6.0]	0.75	[0.11-4.43]	3	2.0	[0.4-5.8]	0.75	[0.11-4.43]
	Total	5	2.9	[0.9-6.7]	-	-	7	4.8	[1.9-9.9]	-	-	7	4.6	[1.9-9.5]	-	-
Co-detection	Non-severe	7	4.0	[1.6-8.2]	1		3	2.1	[0.4-6.0]	1		1	0.7	[0.0-3.7]	1	
	Severe	2	1.1	[0.1-4.1]	0.29	[0.03-1.50]	1	0.7	[0.0-3.8]	0.33	[0.01-4.15]	1	0.7	[0.0-3.7]	1.00	[0.01-78.50]
	Total	9	5.1	[2.4-9.8]	-	-	4	2.7	[0.8-7.0]	-	-	3	2.0	[0.4-5.8]	-	-
Negative	Non-severe	20	11.4	[7.0-17.6]	1		20	13.7	[8.4-21.2]	1		28	18.4	[12.2-26.6]	1	
	Severe	11	6.3	[3.1-11.2]	0.55	[0.24-1.20]	13	8.9	[4.8-15.3]	0.65	[0.30-1.37]	7	4.6	[1.8-9.5]	0.25	[0.09-0.59]
	Total	31	17.7	[12.0-25.1]	-	-	34	23.3	[16.2-32.6]	-	-	36	23.7	[16.6-32.8]	-	-
計	Non-severe	75	42.8	[33.7-53.7]	1		55	37.8	[28.4-49.1]	1		86	56.5	[45.2-69.8]	1	
	Severe	45	25.7	[18.7-34.4]	0.61	[0.41-0.88]	36	24.7	[17.3-34.2]	0.65	[0.42-1.01]	23	15.1	[9.6-22.7]	0.27	[0.16-0.43]
	Total	122	69.6	[57.8-83.2]	-	-	94	64.5	[52.1-79.0]	-	-	113	74.3	[61.2-89.3]	-	-

検体採取がなされなかった症例は除外（n=21）

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む

観察された child-years は 0-5、6-11、12-23 カ月齢でそれぞれ 175.2、145.7、152.2 child-years

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; IR, incidence rate; IRR, incidence rate ratio; 95%CI, 95% confidence interval; AdV, Adenovirus; RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

表 10. 年齢層別初回 LRTI 発症率（100 child-years）と発症率比

年齢層	n	IR	[95%CI]	IRR	[95%CI]	p 値
0-5 カ月齢	103	67.0	[54.7-81.3]	1		
6-11 カ月齢	52	58.7	[43.9-77.0]	0.88	[0.62-1.23]	0.442
12-23 カ月齢	31	44.7	[30.3-63.4]	0.67	[0.44-1.00]	0.048

LRTI を発症したことがない小児から観察された child-years は 0-5、6-11、12-23 カ月齢でそれぞれ 153.6、88.6、69.4 child-years

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; IR, incidence rate; 95%CI, 95% confidence interval; IRR, incidence rate ratio.

表 11. 重症度別、年齢層別初回 LRTI から検出されたウイルス

検出ウイルス	重症度別		年齢層別			計
	Non-severe LRTI	Severe LRTI	0-5 カ月齢	6-11 カ月齢	12-23 カ月齢	
AdV	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
RV	29 (27.1)	18 (27.7)	33 (32.4)	11 (23.9)	4 (13.8)	48 (27.1)
EV	3 (2.8)	3 (4.6)	3 (2.9)	1 (2.2)	2 (6.9)	6 (3.4)
RSV	20 (18.7)	16 (24.6)	24 (23.5)	6 (13.0)	9 (31.0)	39 (22.0)
MPV	4 (3.7)	2 (3.1)	2 (2.0)	1 (2.2)	3 (10.3)	6 (3.4)
PIV	10 (9.4)	5 (7.7)	5 (4.9)	7 (15.2)	3 (10.3)	15 (8.5)
IFV	6 (5.6)	2 (3.1)	4 (3.9)	5 (10.9)	0 (0.0)	9 (5.1)
Co-detection	9 (8.4)	2 (3.1)	8 (7.8)	3 (6.5)	0 (0.0)	11 (6.2)
Negative	25 (23.4)	17 (26.2)	23 (22.6)	11 (23.9)	8 (27.6)	42 (23.7)
計	107 (100.0)	65 (100.0)	102 (100.0)	46 (100.0)	29 (100.0)	177 (100.0)

()内はパーセンテージを表示

検体採取がなされなかった症例は除外 (n=9)

Undefined LRTI に分類された症例は重症度別から除外 (n=5)

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; AdV, Adenovirus; RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

表 12. 居住地域別 LRTI 発症率（100 child-years）とカワヤンに対するカイピランの発症率比

	カワヤン			カイピラン			IRR	[95%CI]	p 値
	n	IR	[95%CI]	n	IR	[95%CI]			
Total LRTI	131	54.1	[45.3-64.2]	219	94.8	[82.7-108.2]	1.75	[1.40-2.19]	<0.001
Severe LRTI	40	16.5	[11.8-22.5]	67	29.0	[22.5-36.8]	1.76	[1.17-2.67]	0.004
AdV	1	0.4	[0.0-2.3]	2	0.9	[0.1-3.1]	2.10	[0.11-123.63]	0.599
RV	30	12.4	[8.4-17.7]	57	24.7	[18.7-32.0]	1.99	[1.26-3.21]	0.002
EV	5	2.1	[0.7-4.8]	5	2.2	[0.7-5.1]	1.05	[0.24-4.55]	0.943
RSV	19	7.9	[4.7-12.3]	37	16.0	[11.3-22.1]	2.04	[1.14-3.76]	0.010
MPV	2	0.8	[0.1-3.0]	7	3.0	[1.2-6.2]	3.67	[0.70-36.18]	0.095
PIV	12	5.0	[2.6-8.7]	16	6.9	[4.0-11.2]	1.40	[0.62-3.24]	0.388
IFV	5	2.1	[0.7-4.8]	14	6.1	[3.3-10.2]	2.93	[1.00-10.41]	0.033
Co-detection	4	1.7	[0.4-4.2]	12	5.2	[2.7-9.1]	3.14	[0.95-13.37]	0.040
Negative	34	14.0	[9.7-19.6]	67	29.0	[22.5-36.8]	2.06	[1.35-3.22]	<0.001

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む

検体採取がなされなかった症例は除外（n=21）

観察された child-years はカワヤン、カイピランでそれぞれ 242.0、231.0 child-years

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; IR, incidence rate; IRR, incidence rate ratio; 95%CI, 95% confidence interval; AdV, Adenovirus; RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

表 13. 2 歳未満での LRTI、severe LRTI 発症に関連する危険因子の非調整ハザード比

危険因子		cy	Total LRTI					Severe LRTI				
			n	IR	HR	[95%CI]	p 値	n	IR	HR	[95%CI]	p 値
性別	男	241.0	180	74.6	ref			56	23.2	ref		
	女	232.0	170	73.2	1.0	[0.8–1.3]	0.887	51	22.0	1.0	[0.6–1.5]	0.803
居住地区	カワヤン	242.0	131	54.1	ref			40	16.5	ref		
	カイピラン	231.0	219	94.7	1.8	[1.3–2.3]	<0.001	67	29.0	1.8	[1.1–2.7]	0.011
年齢層	0–5 カ月齢	175.2	124	70.7	ref			45	25.7	ref		
	6–11 カ月齢	145.7	103	70.6	1.0	[0.8–1.3]	0.992	36	24.7	1.0	[0.6–1.5]	0.857
	12–23 カ月齢	152.2	123	80.8	1.1	[0.9–1.5]	0.317	26	17.1	0.7	[0.4–1.1]	0.092
生まれ月	1–3 月	126.5	91	71.9	ref			27	21.3	ref		
	4–6 月	165.0	122	73.9	1.0	[0.7–1.5]	0.877	30	18.2	0.9	[0.5–1.6]	0.599
	7–9 月	106.3	91	85.6	1.2	[0.8–1.8]	0.378	34	32.0	1.5	[0.8–2.8]	0.199
	10–12 月	75.2	46	61.1	0.9	[0.6–1.3]	0.431	16	21.2	1.0	[0.5–1.9]	0.991
出生体重	≥2500g	374.2	298	79.6	ref			84	22.4	ref		
	<2500g	58.1	23	39.6	0.5	[0.3–0.8]	0.001	9	15.5	0.7	[0.3–1.5]	0.342
早産	なし	467.4	348	74.4	ref			106	22.7	ref		
	あり	3.3	1	30.0	0.4	[0.1–2.4]	0.323	0	0.0	NA		
完全母乳育児 ^a	≥180 日	32.0	23	71.9	ref			6	18.7	ref		
	<180 日	107.3	82	76.3	1.1	[0.7–1.7]	0.797	34	31.7	1.7	[0.7–3.9]	0.223
	なし	9.8	7	71.4	1.0	[0.4–2.3]	0.987	1	10.2	0.5	[0.1–4.3]	0.563
出生順	一番目	94.1	87	92.4	ref			25	26.6	ref		
	二番目以降	379.0	263	69.4	0.8	[0.6–1.0]	0.071	82	21.6	0.8	[0.5–1.3]	0.398
血縁の母親との同居	あり	464.6	346	74.4	ref			106	22.8	ref		
	なし	8.5	4	47.3	0.6	[0.2–2.4]	0.508	1	11.8	0.5	[0.1–3.3]	0.486

アトピー家族歴	なし	326.6	217	66.4	ref			64	19.6	ref		
	あり	146.4	133	90.8	1.4	[1.0–1.8]	0.023	43	29.4	1.5	[1.0–2.3]	0.076
家族人数	<7 人	237.4	182	76.6	ref			56	23.6	ref		
	≥7 人	235.6	168	71.3	0.9	[0.7–1.2]	0.591	51	21.6	0.9	[0.6–1.4]	0.699
一部屋当たりの人数 ^b	<2 人	103.3	76	73.6	ref			30	29.0	ref		
	≥2 人	369.8	274	74.0	1.0	[0.7–1.4]	0.967	77	20.8	0.7	[0.4–1.2]	0.206
Caregiver の喫煙	なし	456.4	343	75.1	ref			106	23.2	ref		
	あり	16.6	7	42.0	0.6	[0.2–1.6]	0.289	1	6.0	0.3	[0.0–1.6]	0.147
家庭内の喫煙者	なし	173.6	103	59.3	ref			38	21.9	ref		
	あり	299.5	247	82.4	1.4	[1.1–1.8]	0.022	69	23.0	1.1	[0.7–1.7]	0.824
母親の教育歴	<6 年	107.1	85	79.3	ref			33	30.8	ref		
	6–11 年	276.4	207	74.8	0.9	[0.7–1.3]	0.701	60	21.7	0.7	[0.4–1.2]	0.167
	≥12 年	89.5	58	64.7	0.8	[0.5–1.2]	0.340	14	15.6	0.5	[0.3–1.0]	0.044
父親の教育歴	<6 年	176.5	137	77.6	ref			48	27.2	ref		
	6–11 年	164.2	100	60.8	0.8	[0.6–1.1]	0.154	28	17	0.6	[0.4–1.1]	0.107
	≥12 年	73.9	57	77.1	1.0	[0.7–1.4]	0.970	21	28.4	1.0	[0.6–1.8]	0.880
SES スコア	≥30	222.9	163	73.1	ref			42	18.8	ref		
	<30	250.2	187	74.7	1.0	[0.8–1.3]	0.873	65	26	1.4	[0.9–2.2]	0.162

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む

IR は 100 child-years で表示

^a 6–23 カ月は解析から除外

^b 一部屋値の人数は家族人数を部屋数で除して算出

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; IR, incidence rate; cy, child-years; HR, hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval; SES, socioeconomic status

表 14. 2 歳未満での LRTI、severe LRTI 発症に関連する危険因子の調整ハザード比

LRTI 分類	危険因子		aHR	[95%CI]	p 値
LRTI	出生体重	≥2500g	ref		
		<2500g	0.6	[0.4–0.8]	0.006
	出生順	一番目	ref		
		二番目以降	0.7	[0.5–1.0]	0.048
	家庭内の喫煙者	なし	ref		
		あり	1.5	[1.1–2.0]	0.009
Severe LRTI	母親の教育歴	<6 年	ref		
		6–11 年	0.7	[0.4–1.1]	0.113
		≥11 年	0.5	[0.2–0.9]	0.028

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む
居住地域と単変量解析で $p < 0.1$ の危険因子で調整

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; IR, incidence rate; aHR, adjusted hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval; SES, socioeconomic status.

表 15 (A). 年齢層別の LRTI 発症に関連する危険因子の非調整ハザード比

		Total LRTI														
		0-5 カ月齢					6-11 カ月齢					12-23 カ月齢				
危険因子		cy	n	IR	HR	[95%CI]	cy	n	IR	HR	[95%CI]	cy	n	IR	HR	[95%CI]
性別	男	88.2	66	74.9	ref		74.9	51	68.1	ref		78.0	63	80.8	ref	
	女	87.0	58	66.6	0.9	[0.6-1.3]	70.8	52	73.4	1.1	[0.7-1.6]	74.2	60	80.9	1.0	[0.7-1.5]
居住地区	カワヤン	88.7	38	42.8	ref		74.4	45	60.5	ref		78.9	48	60.9	ref	
	カイビラン	86.5	86	99.5	2.3**	[1.5-3.5]	71.3	58	81.4	1.3	[0.9-2.0]	73.3	75	102.4	1.7**	[1.1-2.6]
生まれ月	1-3 月	47.3	25	52.8	ref		36.4	32	87.9	ref		42.8	34	79.5	ref	
	4-6 月	54.3	39	71.8	1.4	[0.8-2.3]	53.1	36	67.7	0.8	[0.5-1.3]	57.6	47	81.6	1.0	[0.6-1.7]
	7-9 月	40.9	42	102.8	1.9**	[1.1-3.3]	34.7	20	57.6	0.7	[0.4-1.2]	30.7	29	94.6	1.2	[0.6-2.2]
	10-12 月	32.7	18	55.0	1.0	[0.5-2.0]	21.4	15	70.1	0.8	[0.4-1.5]	21.1	13	61.5	0.8	[0.4-1.5]
出生体重	≥2500g	138.6	101	72.9	ref		114.3	92	80.5	ref		121.4	105	86.5	ref	
	<2500g	21.5	13	60.4	0.8	[0.5-1.4]	18.5	6	32.5	0.4**	[0.2-0.9]	18.1	4	22.1	0.3**	[0.1-0.6]
早産	なし	172.7	124	71.8	ref		143.9	101	70.2	ref		150.8	123	81.6	ref	
	あり	1.3	0	0.0	NA		1.0	1	99.8	1.4	[0.3-5.8]	1.1	0	0.0	NA	
完全母乳育児	≥180 日	32.0	23	71.9	ref		-	-	-	-		-	-	-	-	
	<180 日	107.3	82	76.4	1.1	[0.7-1.7]	-	-	-	-		-	-	-	-	
	なし	9.8	7	71.4	1.0	[0.4-2.3]	-	-	-	-		-	-	-	-	
出生順	一番目	35.0	35	99.9	ref		29.2	22	75.3	ref		29.8	30	100.7	ref	
	二番目以降	140.1	89	63.5	0.6**	[0.4-1.0]	116.5	81	69.5	0.9	[0.5-1.6]	122.4	93	76.0	0.8	[0.5-1.3]
血縁の母親との同居	あり	172.1	123	71.5	ref		142.9	101	70.7	ref		149.6	122	81.6	ref	
	なし	3.0	1	32.8	0.5	[0.1-2.9]	2.8	2	71.1	1.0	[0.3-3.1]	2.6	1	38.6	0.5	[0.1-2.9]

アトピー家族歴	なし	121.9	80	65.6	ref		101.4	60	59.2	ref		103.4	77	74.5	ref	
	あり	53.3	44	82.5	1.3	[0.9–1.9]	44.3	43	97.0	1.6**	[1.1–2.4]	48.7	46	94.4	1.3	[0.8–2.0]
家族人数	<7 人	87.4	57	65.2	ref		75.6	64	84.7	ref		74.5	61	81.9	ref	
	≥7 人	87.8	67	76.3	1.2	[0.8–1.7]	70.1	39	55.6	0.7**	[0.4–1.0]	77.7	62	79.8	1.0	[0.6–1.5]
一部屋当たりの人数 ^a	<2 人	37.1	26	70.2	ref		32.5	22	67.6	ref		33.7	28	83.2	ref	
	≥2 人	138.1	98	70.9	1.0	[0.7–1.6]	113.1	81	71.6	1.1	[0.7–1.7]	118.5	95	80.2	1.0	[0.6–1.6]
Caregiver の喫煙	なし	169.1	121	71.5	ref		140.7	100	71.1	ref		146.6	122	83.2	ref	
	あり	6.1	3	49.5	0.7	[0.3–1.9]	5.0	3	59.8	0.8	[0.1–5.5]	5.6	1	17.9	0.2*	[0.0–1.2]
家庭内の喫煙者	なし	64.0	32	50.0	ref		53.8	41	76.2	ref		55.8	30	53.8	ref	
	あり	111.2	92	82.7	1.7**	[1.1–2.5]	91.9	62	67.5	0.9	[0.6–1.3]	96.4	93	96.5	1.8**	[1.1–2.8]
母親の教育歴	<6 年	39.9	30	75.1	ref		39.9	30	85.7	ref		35.6	28	78.6	ref	
	6–11 年	102.3	74	72.4	1.0	[0.6–1.5]	102.3	74	70.7	0.8	[0.5–1.3]	88.0	72	81.9	1.0	[0.6–1.7]
	≥12 年	33.0	20	60.7	0.8	[0.4–1.5]	33.0	20	53.6	0.6	[0.3–1.1]	28.6	23	80.5	1.0	[0.5–2.0]
父親の教育歴	<6 年	63.8	48	75.2	ref		63.8	48	77.8	ref		58.7	47	80.1	ref	
	6–11 年	60.6	32	52.8	0.7	[0.4–1.1]	60.6	32	58.9	0.8	[0.5–1.3]	52.6	38	72.2	0.9	[0.5–1.5]
	≥12 年	24.8	18	72.7	1.0	[0.6–1.6]	24.8	18	69.3	0.9	[0.5–1.6]	26.0	23	88.3	1.1	[0.6–1.9]
SES スコア	≥30	83.9	55	65.6	ref		68.5	46	67.1	ref		70.5	62	88	ref	
	<30	91.3	69	75.6	1.2	[0.8–1.7]	77.2	57	73.9	1.1	[0.7–1.7]	81.7	61	74.7	0.8	[0.6–1.3]

表 15 (B). 年齢層別の severe LRTI 発症に関連する危険因子の非調整ハザード比

		Severe LRTI														
		0-5 カ月齢					6-11 カ月齢					12-23 カ月齢				
危険因子		cy	n	IR	HR	[95%CI]	cy	n	IR	HR	[95%CI]	cy	n	IR	HR	[95%CI]
性別	男	55.8	30	29.5	ref		74.9	15	20	ref		78.0	15	19.2	ref	
	女	96.4	93	21.8	0.7	[0.4-1.4]	70.8	21	29.6	1.5	[0.7-2.9]	74.2	11	14.8	0.8	[0.3-1.7]
居住地区	カワヤン	88.7	16	18.0	ref		74.4	15	20.2	ref		78.9	9	11.4	ref	
	カイピラン	86.5	29	33.5	1.9*	[1.0-3.6]	71.3	21	29.5	1.5	[0.7-2.9]	73.3	17	23.2	2.0*	[0.9-4.6]
生まれ月	1-3 月	47.3	9	19.0	ref		36.4	14	38.5	ref		42.8	4	9.4	ref	
	4-6 月	54.3	12	22.1	1.2	[0.5-2.7]	53.1	11	20.7	0.5	[0.2-1.3]	57.6	7	12.2	1.3	[0.3-5.1]
	7-9 月	40.9	16	39.2	2.1*	[0.9-4.7]	34.7	7	20.1	0.5	[0.2-1.4]	30.7	11	35.9	3.8**	[1.0-14.3]
	10-12 月	32.7	8	24.5	1.3	[0.5-3.2]	21.4	4	18.7	0.5	[0.2-1.5]	21.1	4	18.9	2.0	[0.5-9.0]
出生体重	≥2500g	138.6	36	26.0	ref		114.3	29	25.4	ref		121.4	19	15.7	ref	
	<2500g	21.5	5	23.2	0.9	[0.3-2.6]	18.5	3	16.2	0.6	[0.2-2.0]	18.1	1	5.5	0.4	[0.0-2.6]
早産	なし	138.6	36	26.1	ref		114.3	29	24.3	ref		150.8	26	17.2	ref	
	あり	21.5	5	0.0	NA		18.5	3	0.0	NA		1.1	0	0.0	NA	
完全母乳育児	≥180 日	32.0	6	18.8	ref		-	-	-			-	-	-		
	<180 日	107.3	34	31.7	1.7	[0.7-3.9]	-	-	-			-	-	-		
	なし	9.8	1	10.2	0.5	[0.1-4.3]	-	-	-			-	-	-		
出生順	一番目	35.0	12	34.2	ref		29.2	8	27.4	ref		29.8	5	16.8	ref	
	二番目以降	140.1	33	23.6	0.7	[0.4-1.3]	116.5	28	24.0	0.9	[0.4-2.0]	122.4	21	17.2	1.0	[0.4-2.6]
血縁の母親との同居	あり	172.1	45	26.1	ref		142.9	31	21.7	ref		149.6	26	17.4	ref	
	なし	3.0	0	0.0	NA		2.8	1	35.5	1.5	[0.2-8.8]	2.6	0	0.0	NA	

アトピー家族歴	なし	121.9	27	22.2	ref		101.4	19	18.7	ref		103.4	18	17.4	ref	
	あり	53.3	18	33.8	1.5	[0.8–2.8]	44.3	17	38.3	2.0**	[1.0–4.1]	48.7	8	16.4	0.9	[0.4–2.4]
家族人数	<7 人	87.4	22	25.2	ref		75.6	22	29.1	ref		74.5	12	16.1	ref	
	≥7 人	87.8	23	26.2	1.0	[0.6–1.9]	70.1	14	20.0	0.7	[0.3–1.4]	77.7	14	18.0	1.1	[0.5–2.5]
一部屋当たりの人数	<2 人	37.1	11	29.7	ref		32.5	12	36.9	ref		33.7	7	20.8	ref	
	≥2 人	138.1	34	24.6	0.8	[0.4–1.7]	113.1	24	21.2	0.6	[0.3–1.2]	118.5	19	16.0	0.8	[0.3–1.9]
Caregiver の喫煙	なし	169.1	44	26.0	ref		140.7	36	25.6	ref		146.6	26	17.7	ref	
	あり	6.1	1	16.5	0.6	[0.1–4.2]	5.0	0	0.0	NA		5.6	0	0.0	NA	
家庭内の喫煙者	なし	64.0	14	21.9	ref		53.8	19	35.3	ref		55.8	5	9.0	ref	
	あり	111.2	31	27.9	1.3	[0.7–2.4]	91.9	17	18.5	0.5*	[0.3–1.1]	96.4	21	21.8	2.4*	[0.9–6.4]
母親の教育歴	<6 年	39.9	10	25.0	ref		31.5	11	34.9	ref		35.6	12	33.7	ref	
	6–11 年	102.3	29	28.4	1.1	[0.5–2.4]	86.2	19	22.0	0.6	[0.3–1.3]	88.0	12	13.6	0.4**	[0.2–0.9]
	≥12 年	33.0	6	18.2	0.7	[0.2–2.2]	28.0	6	21.5	0.6	[0.2–1.6]	28.6	2	7.0	0.2**	[0.0–0.9]
父親の教育歴	<6 年	63.8	20	31.3	ref		54.0	14	25.9	ref		58.7	14	23.9	ref	
	6–11 年	60.6	9	14.8	0.5*	[0.2–1.1]	51.0	13	25.5	1.0	[0.4–2.2]	52.6	6	11.4	0.5	[0.2–1.2]
	≥12 年	24.8	10	40.4	1.3	[0.6–2.8]	23.1	6	26.0	1.0	[0.4–2.7]	26.0	5	19.2	0.8	[0.3–2.2]
SES スコア	≥30	83.9	16	19.1	ref		68.5	16	23.3	ref		70.5	10	14.2	ref	
	<30	91.3	29	31.8	1.7	[0.9–3.1]	77.2	20	25.9	1.1	[0.5–2.3]	81.7	16	19.6	1.4	[0.6–3.0]

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む

IR は 100 child-years で表示、*は p 値<0.1、**は p 値<0.05

^a一部屋値の人数は家族人数を部屋数で除して算出

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; IR, incidence rate; HR, hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval; SES, socioeconomic status.

表 16. 年齢層別の LRTI、severe LRTI 発症に関連する危険因子の調整ハザード比

LRTI 分類	年齢層	危険因子	aHR*	[95%CI]	p 値
Total LRTI	0-5 カ月齢	出生順	一番目	ref	
			二番目以降	0.6	[0.4-0.9]
		家庭内の喫煙者	なし	ref	
			あり	1.8	[1.2-2.7]
		生まれ月	1-3 月	ref	
			4-6 月	1.3	[0.8-2.1]
			7-9 月	2.0	[1.2-3.3]
			10-12 月	1.1	[0.6-2.0]
	6-11 カ月齢	出生体重	≥2500g	ref	
			<2500g	0.4	[0.2-0.9]
		家族人数	<7 人	ref	
			≥7 人	0.6	[0.4-0.9]
		アトピー家族歴	なし	ref	
			あり	1.7	[1.1-2.6]
	12-23 カ月齢	出生体重	≥2500g	ref	
			<2500g	0.3	[0.1-0.8]
		家庭内の喫煙者	なし	ref	
			あり	2.2	[1.4-3.6]
Severe LRTI	0-5 カ月齢	なし			
	6-11 カ月齢	アトピー家族歴	なし	ref	
			あり	2.1	[1.0-4.3]
	12-23 カ月齢	生まれ月	1-3 月	ref	
			4-6 月	1.5	[0.4-5.4]
			7-9 月	3.9	[1.1-14.0]
			10-12 月	2.3	[0.6-9.7]

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む
居住地域と単変量解析で $p < 0.1$ の危険因子で調整

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; aHR, adjusted hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval.

表 17. 生後 6 カ月未満または 12 カ月未満での LRTI 発症の有無と 6 カ月以降の LRTI 発症率（100 child-years）とハザード比

時期	LRTI 分類	発症	6-11 カ月齢								12-23 カ月齢							
			n	IR	HR	95%CI	p 値	aHR ^a	[95%CI]	p 値	n	IR	HR	95%CI	p 値	aHR ^b	[95%CI]	p 値
6 カ月未満	LRTI	なし	57	55.0	ref						77	69.9	ref					
		あり	46	110.0	2.0	[1.3-3.0]	0.001	1.9	[1.2-2.8]	0.003	46	110.3	1.6	[1.0-2.4]	0.033	1.5	[1.0-2.3]	0.049
	Severe LRTI	なし	82	64.3	ref						92	70.9	ref					
		あり	21	117.4	2.0	[1.0-4.0]	0.060	2.0	[0.9-4.3]	0.095	31	140.3	1.4	[0.6-3.2]	0.434	1.4	[0.6-3.3]	0.467
12 カ月未満	LRTI	なし	NA	NA							42	49.7	ref					
		あり	NA	NA							81	119.7	2.4	[1.6-3.6]	<0.001	2.6	[1.7-4.0]	<0.001
	Severe LRTI	なし	NA	NA							79	67.3	ref					
		あり	NA	NA							44	126.5	1.7	[0.8-3.8]	0.196	2.2	[0.9-5.2]	0.088

^a 低出生体重、家族人数、アトピー家族歴で調整

^b 居住地区、低出生体重、家庭内の喫煙者の有無、出生順、caregiver の喫煙の有無で調整

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; IR, incidence rate; HR, hazard ratio; aHR, adjusted hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval.

表 18. 生後 6 カ月未満または 12 カ月未満での LRTI 発症の有無と 3-4 歳時点での喘息疑い診断との関連

時期	LRTI 分類	発症	喘息疑い診断		OR	[95%CI]	p 値
			なし	あり			
6 カ月未満	LRTI	なし	186 (92.1)	16 (7.9)	ref		
		あり	75 (96.2)	3 (3.9)	0.5	[0.1-1.6]	0.234
	Severe LRTI	なし	232 (93.2)	17 (6.8)	ref		
		あり	29 (93.6)	2 (6.5)	0.9	[0.2-4.3]	0.937
12 カ月未満	LRTI	なし	112 (94.1)	7 (5.9)	ref		
		あり	89 (90.8)	9 (9.2)	1.6	[0.6-4.5]	0.358
	Severe LRTI	なし	160 (94.1)	10 (5.9)	ref		
		あり	41 (87.2)	6 (12.8)	2.3	[0.8-6.8]	0.119

()内はパーセンテージを表示

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; OR, odds ratio; 95% confidence interval.

表 19 (A). 生後 6 カ月未満または 12 カ月未満での LRTI 発症の有無と 3-4 歳時点での低体重（年齢に対する z-score ≤ -2 ）との関連

時期	LRTI 分類	発症	低体重 (z-score ≤ -2)		OR	[95%CI]	p 値	aOR ^a	[95%CI]	p 値
			なし	あり						
6 カ月未満	LRTI	なし	164 (81.2)	38 (18.8)	ref			ref		
		あり	53 (68.8)	24 (31.2)	2.0	[1.1–3.6]	0.028	2.1	[1.1–3.9]	0.025
	Severe LRTI	なし	195 (78.3)	54 (21.7)	ref			ref		
		あり	22 (73.3)	8 (26.7)	1.3	[0.6–3.1]	0.536	1.2	[0.5–3.2]	0.640
12 カ月未満	LRTI	なし	93 (78.2)	26 (21.9)	ref			ref		
		あり	78 (80.4)	19 (19.6)	0.9	[0.4–1.7]	0.684	1.0	[0.5–2.0]	0.981
	Severe LRTI	なし	133 (78.2)	37 (21.8)	ref			ref		
		あり	38 (82.6)	8 (17.4)	0.8	[0.3–1.8]	0.518	0.8	[0.4–2.0]	0.696

^a 低出生体重 (<2500g) の有無で調整（出生体重データなしの小児は除外）

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; 95%CI, 95% confidence interval; OR, odds ratio; aOR, adjusted odds ratio.

表 19 (B). 生後 6 カ月未満または 12 カ月未満での LRTI 発症の有無と 3-4 歳時点での低身長（年齢に対する z-score ≤ -2 ）との関連

時期	LRTI 分類	発症	低身長 (z-score ≤ -2)		OR	[95%CI]	p 値	aOR ^a	[95%CI]	p 値
			なし	あり						
6 カ月未満	LRTI	なし	129 (63.9)	73 (36.1)	ref			ref		
		あり	33 (42.9)	44 (57.1)	2.4	[1.4–4.0]	0.002	2.3	[1.3–4.0]	0.004
	Severe LRTI	なし	147 (59.0)	102 (41.0)	ref			ref		
		あり	15 (50.0)	15 (50.0)	1.4	[0.7–3.1]	0.345	1.1	[0.5–2.6]	0.744
12 カ月未満	LRTI	なし	76 (63.9)	43 (36.1)	ref			ref		
		あり	51 (52.6)	46 (47.4)	1.6	[0.9–2.8]	0.094	1.8	[1.0–3.2]	0.048
	Severe LRTI	なし	99 (58.2)	71 (41.8)	ref			ref		
		あり	28 (60.9)	18 (39.1)	0.9	[0.5–1.7]	0.747	0.9	[0.4–1.8]	0.708

^a 低出生体重 (<2500g) の有無で調整（出生体重データなしの小児は除外）

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; 95%CI, 95% confidence interval; OR, odds ratio; aOR, adjusted odds ratio.

表 20. 2 歳まで追跡された小児と 2 歳未満で追跡が終了した小児の背景

背景		計 n=419	追跡終了時年齢		p 値
			2 歳 n=64	2 歳未満 n=355	
性別	男	212 (50.6)	33 (51.6)	179 (50.4)	0.867
	女	207 (49.4)	31 (48.4)	176 (49.6)	
居住地域	カワヤン	207 (49.4)	29 (45.3)	172 (48.5)	0.358
	カイピラン	212 (50.6)	35 (54.7)	183 (51.6)	
生まれ月	1-3 月	115 (27.5)	24 (37.5)	91 (25.6)	<0.001
	4-6 月	135 (32.2)	40 (62.5)	95 (26.8)	
	7-9 月	92 (22.0)	0 (0.0)	92 (25.9)	
	10-12 月	77 (18.4)	0 (0.0)	77 (21.7)	
出生体重	≥2500g	333 (86.7)	51 (86.4)	282 (86.8)	0.945
	<2500g	51 (13.3)	8 (13.6)	43 (13.2)	
早産	なし	413 (99.3)	63 (98.4)	350 (99.4)	0.387
	あり	3 (0.7)	1 (1.6)	2 (0.6)	
完全母乳育児	≥150 日	207 (59.1)	32 (52.5)	175 (60.6)	
	<150 日	119 (34.0)	24 (39.3)	95 (32.9)	
	なし	24 (6.9)	5 (8.2)	19 (6.6)	
出生順	一番目	84 (20.1)	12 (18.8)	72 (20.3)	0.838
	二番目	107 (25.5)	15 (23.4)	92 (25.9)	
	三番目以降	228 (54.4)	37 (57.8)	191 (53.8)	
血縁の母親との同居	あり	412 (98.3)	64 (100.0)	348 (98.0)	0.257
	なし	7 (1.7)	0 (0.0)	7 (2.0)	
アトピー家族歴	なし	291 (69.5)	45 (70.3)	246 (69.3)	0.871
	あり	128 (30.6)	19 (29.7)	109 (30.7)	
家族人数	<7 人	206 (49.2)	33 (51.6)	173 (48.7)	0.677
	≥7 人	213 (50.8)	31 (48.4)	182 (51.3)	
一部屋当たりの人数 ^a	<2 人	89 (21.2)	13 (20.3)	76 (21.4)	0.844
	≥2 人	330 (78.8)	51 (79.7)	279 (78.6)	
Caregiver の喫煙	なし	404 (96.4)	62 (96.9)	342 (96.3)	0.831
	あり	15 (3.6)	2 (3.1)	13 (3.7)	
家庭内の喫煙者	なし	155 (37.0)	21 (32.8)	134 (37.8)	0.452
	あり	264 (63.0)	43 (67.2)	221 (62.3)	

母親の教育歴	< 6 年	95 (22.7)	15 (23.4)	80 (22.5)	0.504
	6-11 年	243 (58.0)	40 (62.5)	203 (57.2)	
	≥12 年	81 (19.3)	9 (14.1)	72 (20.3)	
父親の教育歴	< 6 年	152 (42.7)	27 (45.0)	125 (42.2)	0.061
	6-11 年	146 (41.0)	18 (30.0)	128 (43.2)	
	≥12 年	58 (16.3)	15 (25.0)	43 (14.5)	
SES スコア	<30	217 (51.8)	33 (51.6)	184 (51.8)	0.968
	≥30	202 (48.2)	31 (48.4)	171 (48.2)	

()内はパーセンテージを表示

^a 一部屋値の人数は家族人数を部屋数で除して算出

出生時体重 (n=35)、早産 (n=3)、完全母乳育児 (n=69)、父親の教育歴 (n=63) はデータ欠損のため解析から除外

略語：SES, Socioeconomic status.

表 21. 2 歳まで追跡されたコホート参加児における年齢層別 LRTI 発症率 (100 child-years) と severe LRTI の non-severe LRTI に対する発症率比

LRTI 分類	0-5 カ月齢			6-11 カ月齢			生後 1 年目 (0-11 カ月齢)			生後 2 年目 (12-23 カ月齢)			合計		
	n	IR [95%CI]	IRR [95%CI]	n	IR [95%CI]	IRR [95%CI]	n	IR [95%CI]	IRR [95%CI]	n	IR [95%CI]	IRR [95%CI]	n	IR [95%CI]	IRR [95%CI]
Non-severe LRTI	8	27.1 [11.7-53.4]	1	7	21.8 [8.8-45.0]	1	15	24.3 [13.6-40.2]	1	38	59.4 [42.0-81.6]	1	53	42.2 [31.6-55.2]	1
Severe LRTI	10	33.9 [16.2-62.3]	1.25 [0.44-3.64]	5	15.6 [5.1-36.4]	0.71 [0.18-2.61]	15	24.3 [13.6-40.2]	1.00 [0.46-2.20]	7	10.9 [4.4-22.6]	0.18 [0.07-0.42]	22	17.5 [11.0-26.5]	0.42 [0.24-0.69]
Undefined LRTI	1	-	-	2	-	-	3	-	-	1	-	-	4	-	-
Total LRTI	19	64.3 [38.7-100.4]	-	14	43.7 [23.9-73.3]	-	33	53.6 [36.9-75.2]	-	46	71.9 [52.7-95.9]	-	79	62.9 [49.8-78.4]	-

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む

観察された child-years は 0-5、6-11、12-23 カ月齢でそれぞれ 29.5、32.1、61.6 child-years

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; IR, incidence rate; IRR, incidence rate ratio; 95%CI, 95% confidence interval.

表 22. 2 歳まで追跡されたコホート参加児における LRTI 症例から検出されたウイルスとその亜型／種

検出ウイルス	Non-severe LRTI	Severe LRTI	Undefined LRTI	Total LRTI
AdV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RV	13 (25.5)	4 (18.2)	1 (33.3)	18 (23.7)
RV-A	9	3	1	13
RV-B	0	0	0	0
RV-C	4	1	0	5
EV	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
EV-A	0	0	0	0
EV-B	2	0	0	2
EV-C	0	0	0	0
EV-D (D68)	0	0	0	0
RSV	9 (17.7)	6 (27.3)	2 (66.7)	17 (22.4)
RSV-A	0	3	1	4
RSV-B	9	3	1	13
MPV	3 (5.9)	1 (4.6)	0 (0.0)	4 (5.3)
PIV	4 (7.8)	1 (4.6)	0 (0.0)	5 (6.6)
PIV-1	1	1	0	2
PIV-2	0	0	0	0
PIV-3	3	0	0	3
PIV-4	0	0	0	0
IFV	4 (7.8)	2 (9.1)	0 (0.0)	6 (7.9)
IFV-A	4	2	0	6
IFV-B	0	0	0	0
Co-detection	2 (3.9)	1 (4.6)	0 (0.0)	3 (4.0)
Negative	14 (27.5)	7 (31.8)	0 (0.0)	21 (27.6)
小計	51 (100.0)	22 (100.0)	3 (100.0)	76 (100.0)
検体なし	2	0	1	3
合計	53	22	4	79

()内はパーセンテージを表示

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; AdV, Adenovirus; RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

表 23. 2 歳まで追跡されたコホート参加児における検出ウイルスごとの年齢層別 LRTI 発症率 (100 child-years) と non-severe LRTI に対する severe LRTI の発症率比

検出ウイルス	LRTI 分類	0-5 カ月齢					6-11 カ月齢					12-23 カ月齢				
		n	IR	[95%CI]	IRR	[95%CI]	n	IR	[95%CI]	IRR	[95%CI]	n	IR	[95%CI]	IRR	[95%CI]
AdV	Non-severe	0	0.0	[0.0-12.5]	1		0	0.0	[0.0-11.5]	1		0	0.0	[0.0-5.8]	1	
	Severe	0	0.0	[0.0-12.5]	0.00	[0.00-0.00]	0	0.0	[0.0-11.5]	0.00	[0.00-0.00]	0	0.0	[0.0-5.8]	0.00	[0.00-0.00]
	Total	0	0.0	[0.0-12.5]	-	-	0	0.0	[0.0-11.5]	-	-	0	0.0	[0.0-5.8]	-	-
RV	Non-severe	4	13.5	[3.7-34.7]	1		1	3.1	[0.1-17.4]	1		8	12.5	[5.4-24.6]	1	
	Severe	3	10.2	[2.1-29.7]	0.75	[0.11-4.43]	0	0.0	[0.0-11.5]	0.00	[0.00-39.00]	1	1.6	[0.0-8.7]	0.13	[0.00-0.93]
	Total	7	23.7	[9.5-48.8]	-	-	2	6.2	[0.8-22.5]	-	-	9	14.1	[6.4-26.7]	-	-
EV	Non-severe	0	0.0	[0.0-12.5]	1		1	3.1	[0.1-17.4]	1		1	1.6	[0.0-8.7]	1	
	Severe	0	0.0	[0.0-12.5]	0.00	[0.00-0.00]	0	0.0	[0.0-11.5]	0.00	[0.00-39.00]	0	0.0	[0.0-5.8]	0.00	[0.00-39.00]
	Total	0	0.0	[0.0-12.5]	-	-	1	3.1	[0.1-17.4]	-	-	1	1.6	[0.0-8.7]	-	-
RSV	Non-severe	2	6.8	[0.8-24.5]	1		0	0.0	[0.0-11.5]	1		7	10.9	[4.4-22.6]	1	
	Severe	4	13.5	[3.7-34.7]	2.00	[0.29-22.11]	0	0.0	[0.0-11.5]	0.00	[0.00-0.00]	2	3.1	[0.4-11.3]	0.29	[0.03-1.50]
	Total	7	23.7	[9.5-48.8]	-	-	0	0.0	[0.0-11.5]	-	-	10	15.6	[7.5-28.8]	-	-
MPV	Non-severe	0	0.0	[0.0-12.5]	1		0	0.0	[0.0-11.5]	1		3	4.7	[1.0-13.7]	1	
	Severe	0	0.0	[0.0-12.5]	0.00	[0.00-0.00]	0	0.0	[0.0-11.5]	0.00	[0.00-0.00]	1	1.6	[0.0-8.7]	0.33	[0.01-4.15]
	Total	0	0.0	[0.0-12.5]	-	-	0	0.0	[0.0-11.5]	-	-	4	6.3	[1.7-16.0]	-	-

PIV	Non-severe	0	0.0	[0.0–12.5]	1		1	3.1	[0.1–17.4]	1		3	4.7	[1.0–13.7]	1	
	Severe	0	0.0	[0.0–12.5]	0.00	[0.00–0.00]	1	3.1	[0.1–17.4]	1.00	[0.01–78.50]	0	0.0	[0.0–5.8]	0.00	[0.00–2.42]
	Total	0	0.0	[0.0–12.5]	-	-	2	6.2	[0.8–22.5]	-	-	3	4.7	[1.0–13.7]	-	-
IFV	Non-severe	0	0.0	[0.0–12.5]	1		1	3.1	[0.1–17.4]	1		3	4.7	[1.0–13.7]	1	
	Severe	0	0.0	[0.0–12.5]	0.00	[0.00–0.00]	0	0.0	[0.0–11.5]	0.00	[0.00–39.00]	2	3.1	[0.4–11.3]	0.67	[0.06–5.82]
	Total	0	0.0	[0.0–12.5]	-	-	1	3.1	[0.1–17.4]	-	-	5	7.8	[2.5–18.2]	-	-
Co-detection	Non-severe	1	3.4	[0.1–18.9]	1		1	3.1	[0.1–17.4]	1		0	0.0	[0.0–5.8]	1	
	Severe	1	3.4	[0.1–18.9]	1.00	[0.01–78.50]	0	0.0	[0.0–11.5]	0.00	[0.00–39.00]	0	0.0	[0.0–5.8]	0.00	[0.00–0.00]
	Total	2	6.8	[0.8–24.5]	-	-	1	3.1	[0.1–17.4]	-	-	0	0.0	[0.0–5.8]	-	-
Negative	Non-severe	1	3.4	[0.1–18.9]	1		2	6.2	[0.8–22.5]	1		11	17.2	[8.6–30.8]	1	
	Severe	2	6.8	[0.8–24.5]	2.00	[0.10–117.99]	4	12.5	[3.4–31.9]	2.00	[0.29–22.11]	1	1.6	[0.0–8.7]	0.09	[0.00–0.63]
	Total	3	10.2	[2.1–29.7]	-	-	6	18.7	[6.9–40.7]	-	-	12	18.8	[9.7–32.8]	-	-
計	Non-severe	8	27.1	[11.7–53.4]	1		7	21.8	[8.8–45.0]	1		38	59.4	[42.0–81.6]	1	
	Severe	10	33.9	[16.2–62.3]	1.25	[0.44–3.64]	5	15.6	[5.1–36.4]	0.71	[0.18–2.61]	7	10.9	[4.4–22.6]	0.18	[0.07–0.42]
	Total	19	64.3	[38.7–100.4]	-	-	13	40.5	[21.6–69.3]	-	-	44	68.8	[50.0–92.4]	-	-

検体採取がなされなかった症例は除外（n=3）

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む

観察された child-years は 0–5、6–11、12–23 カ月齢でそれぞれ 29.5、32.1、61.6 child-years

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; IR, incidence rate; IRR, incidence rate ratio; 95%CI, 95% confidence interval; AdV, Adenovirus; RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

表 24. 2 歳まで追跡されたコホート参加児における年齢層別初回 LRTI 発症率（100 child-years）と発症率比

年齢層	n	IR	[95%CI]	IRR	[95%CI]	p 値
0-5 カ月齢	17	67.4	[39.2-107.9]	1		
6-11 カ月齢	7	31.9	[12.8-65.7]	0.47	[0.20-1.14]	0.097
12-23 カ月齢	16	50.4	[28.8-81.8]	0.75	[0.38-1.48]	0.402

LRTI を発症したことがない小児から観察された child-years は 0-5、6-11、12-23 カ月齢でそれぞれ 25.2、22.0、31.8 child-years

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; 95%CI, 95% confidence interval; IR, incidence rate; IRR, incidence rate ratio.

表 25. 2 歳まで追跡されたコホート参加児における重症度別、年齢層別初回 LRTI から検出されたウイルス

検出ウイルス	重症度別		年齢層別			計
	Non-severe LRTI	Severe LRTI	0-5 カ月齢	6-11 カ月齢	12-23 カ月齢	
AdV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RV	7 (28.0)	2 (18.2)	6 (35.3)	1 (16.7)	3 (18.8)	10 (25.6)
EV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RSV	6 (24.0)	5 (45.5)	7 (41.2)	0 (0.0)	6 (37.5)	13 (33.3)
MPV	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (5.1)
PIV	1 (4.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (6.3)	2 (5.1)
IFV	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
Co-detection	2 (8.0)	1 (9.1)	2 (11.8)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (7.7)
Negative	6 (24.0)	2 (18.2)	2 (11.8)	2 (33.3)	4 (25.0)	8 (20.5)
計	25 (100.0)	11 (100.0)	17 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)	39 (100.0)

()内はパーセンテージを表示

検体採取なしの症例は除外 (n=1)

Undefined LRTI に分類された症例は重症度別から除外 (n=3)

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; AdV, Adenovirus; RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

表 26. 2 歳まで追跡されたコホート参加児における居住地域別 LRTI 発症率（100 child-years）とカワヤンに対するカイビランの発症率比

	カワヤン			カイビラン			IRR	[95%CI]	p 値
	n	IR	[95%CI]	n	IR	[95%CI]			
Total LRTI	33	48.1	[33.1–67.5]	46	80.8	[59.2–107.8]	1.68	[1.05–2.71]	0.022
Severe LRTI	9	13.1	[6.0–24.9]	13	22.8	[12.2–39.1]	1.74	[0.69–4.62]	0.205
AdV	0	0.0	[0.0–5.4]	0	0.0	[0.0–6.5]	0.00	[0.00–0.00]	1.000
RV	11	16.0	[8.0–28.7]	7	12.3	[4.9–25.3]	0.77	[0.25–2.17]	0.598
EV	0	0.0	[0.0–5.4]	2	3.5	[0.4–12.7]	4.41	[0.00–4.41]	0.205
RSV	4	5.8	[1.6–14.9]	13	22.8	[12.2–39.1]	3.92	[1.21–16.51]	0.011
MPV	1	1.5	[0.0–8.1]	3	5.3	[1.1–15.4]	3.62	[0.29–190.00]	0.288
PIV	3	4.4	[0.9–12.8]	2	3.5	[0.4–12.7]	0.80	[0.07–7.02]	0.839
IFV	1	1.5	[0.0–8.1]	5	8.8	[12.2–39.1]	6.03	[0.67–285.30]	0.080
Co-detection	1	1.5	[0.0–8.1]	2	3.5	[0.4–12.7]	0.80	[0.07–7.02]	0.839
Negative	10	14.6	[7.0–26.8]	11	19.3	[9.6–34.6]	1.33	[0.51–3.49]	0.524

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む

観察された child-years はカワヤン、カイビランでそれぞれ 68.7、56.9 child-years

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; IR, incidence rate; IRR, incidence rate ratio; 95%CI, 95% confidence interval; AdV, Adenovirus; RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

表 27. 2 歳まで追跡されたコホート参加児における 2 歳未満での LRTI、severe LRTI 発症に関連する危険因子の非調整ハザード比

危険因子		cy	Total LRTI					Severe LRTI				
			n	IR	HR	[95%CI]	p 値	n	IR	HR	[95%CI]	p 値
性別	男	64.9	35	53.9	ref			10	15.4	ref		
	女	60.7	44	72.5	1.3	[0.8–2.3]	0.268	12	19.8	1.3	[0.5–3.3]	0.605
居住地区	カワヤン	68.7	33	48.1	ref			9	13.1	ref		
	カイピラン	56.9	46	80.8	1.7	[1.0–2.8]	0.047	13	22.8	1.7	[0.7–4.4]	0.240
年齢層	0–5 カ月齢	29.5	5	60.5	ref			1	12.1	ref		
	6–11 カ月齢	32.1	12	68.4	1.1	[0.4–2.9]	0.798	9	51.3	4.2	[0.6–32.2]	0.162
	12–23 カ月齢	64.0	1	43.8	0.7	[0.1–5.0]	0.744	0	0.0	NA		
生まれ月	1–3 月	47.1	24	51.0	ref			9	19.1	ref		
	4–6 月	78.5	55	70.1	1.4	[0.8–2.4]	0.247	13	16.6	0.9	[0.3–2.2]	0.768
	7–9 月	0.0	0	0.0	NA			0	0.0	NA		
	10–12 月	0.0	0	0.0	NA			0	0.0	NA		
出生体重	≥2500g	100.2	67	66.9	ref			18	18.0	ref		
	<2500g	15.6	5	32.0	0.5	[0.2–1.1]	0.080	2	12.8	0.7	[0.1–4.8]	0.728
早産	なし	123.6	79	63.9	ref			22	17.8	ref		
	あり	2.0	0	0.0	NA			0	0.0	NA		
完全母乳育児 ^a	≥180 日	35.3	5	60.5	ref			4	11.3	ref		
	<180 日	74.6	12	68.4	1.1	[0.4–2.9]	0.798	17	22.8	2.0	[0.6–6.9]	0.269
	なし	9.8	1	43.8	0.7	[0.1–5.0]	0.744	0	0.0	NA		
出生順	一番目	23.5	18	76.7	ref			7	29.8	ref		
	二番目以降	102.1	61	59.8	0.6	[0.4–1.4]	0.405	15	14.7	0.5	[0.2–1.4]	0.197

血縁の母親との同居	あり	125.6	79	62.9	ref			22	17.5	ref		
	なし	0.0	0	NA	NA			0	NA	NA		
アトピー家族歴	なし	88.3	53	60.0	ref			13	14.7	ref		
	あり	37.3	26	69.7	1.2	[0.7–2.1]	0.613	9	24.1	1.6	[0.6–4.3]	0.311
家族人数	<7 人	64.8	43	66.3	ref			10	15.4	ref		
	≥7 人	60.7	36	59.3	0.9	[0.5–1.5]	0.672	12	19.8	1.3	[0.5–3.4]	0.618
一部屋当たりの人数 ^b	<2 人	25.5	21	82.5	ref			8	31.4	ref		
	≥2 人	100.1	58	57.9	0.7	[0.4–1.2]	0.206	14	14.0	0.4	[0.2–1.3]	0.126
Caregiver の喫煙	なし	121.7	78	64.1	ref			22	18.1	ref		
	あり	3.9	1	25.6	0.4	[0.1–1.7]	0.207	0	0.0	NA		
家庭内の喫煙者	なし	41.2	25	60.7	ref			4	9.7	ref		
	あり	84.4	54	64.0	1.1	[0.6–1.8]	0.845	18	21.3	2.2	[0.6–7.6]	0.214
母親の教育歴	<6 年	29.7	18	60.7	ref			7	23.6	ref		
	6–11 年	78.4	49	62.5	1.0	[0.6–1.8]	0.920	13	16.6	0.7	[0.3–1.8]	0.464
	≥12 年	17.6	12	68.4	1.1	[0.5–2.6]	0.782	2	11.4	0.5	[0.1–3.5]	0.470
父親の教育歴	<6 年	53.0	35	66.0	ref			10	18.9	ref		
	6–11 年	35.3	16	45.4	0.7	[0.3–1.6]	0.377	1	2.8	0.2	[0.0–1.1]	0.064
	≥12 年	29.4	25	85.0	1.3	[0.8–2.2]	0.346	11	37.4	2.0	[0.8–4.9]	0.134
SES スコア	≥30	64.9	34	52.4	ref			11	18.1	ref		
	<30	60.7	45	74.1	1.4	[0.8–2.4]	0.183	11	17.0	0.9	[0.4–2.4]	0.892

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む

IR は 100 child-years で表示

^a 6–23 カ月は解析から除外、^b 一部屋値の人数は家族人数を部屋数で除して算出

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; cy; child-years; IR, incidence rate; HR, hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval; SES, socioeconomic status.

表 28. 2 歳まで追跡されたコホート参加児における 2 歳未満での LRTI、severe LRTI 発症に関連する危険因子の調整ハザード比

LRTI 分類	危険因子		aHR	[95%CI]	p 値
LRTI	出生体重	≥2500g	ref		
		<2500g	0.5	[0.2–1.3]	0.154
Severe LRTI	父親の教育歴	<6 年	ref		
		6–11 年	0.1	[0.0–1.0]	0.051
		≥12 年	1.7	[0.7–4.3]	0.241

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む
居住地域と単変量解析で $p < 0.1$ の危険因子で調整

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; IR, incidence rate; aHR, adjusted hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval; SES, socioeconomic status.

表 29 (A). 2 歳まで追跡されたコホート参加児における年齢層別の LRTI 発症に関連する危険因子の非調整ハザード比

危険因子		Total LRTI														
		0-5 カ月齢					6-11 カ月齢					12-23 カ月齢				
		cy	n	IR	HR	[95%CI]	cy	n	IR	HR	[95%CI]	cy	n	IR	HR	[95%CI]
性別	男	15.4	8	52.0	ref		16.5	5	30.2	ref		33.0	22	66.7	ref	
	女	14.2	11	77.7	1.5	[0.6-3.6]	15.5	9	57.9	1.9	[0.7-5.6]	31.0	24	77.5	1.2	[0.6-2.3]
居住地区	カワヤン	16.1	7	43.4	ref		17.5	4	22.8	ref		35.0	22	62.9	ref	
	カイピラン	13.4	12	89.6	2.1	[0.8-5.2]	14.5	10	68.8	3.0*	[1.0-9.3]	29.0	24	82.8	1.3	[0.7-2.5]
生まれ月	1-3 月	11.1	6	54.1	ref		12.0	4	33.3	ref		24.0	14	58.4	ref	
	4-6 月	18.4	13	70.5	1.3	[0.5-3.1]	20.0	10	49.9	1.5	[0.5-4.6]	40.0	32	80.1	1.4	[0.7-2.9]
	7-9 月	0.0	0	NA	NA		0.0	0	NA	NA		0.0	0	NA	NA	
	10-12 月	0.0	0	NA	NA		0.0	0	NA	NA		0.0	0	NA	NA	
出生体重	≥2500g	23.6	16	67.7	ref		25.6	14	54.8	ref		51.0	37	72.6	ref	
	<2500g	3.6	3	82.6	1.0**	[1.0-1.0]	4.0	0	0.0	NA		8.0	2	25.0	0.3*	[0.1-1.2]
早産	なし	29.1	19	65.3	ref		31.6	14	44.4	ref		63.0	46	73.1	ref	
	あり	0.5	0	0.0	NA		0.5	0	0.0	NA		1.0	0	0.0	NA	
完全母乳育児	≥180 日	8.3	5	60.5	ref		9.0	-	-	-		18.0	-	-	-	
	<180 日	17.5	12	68.4	1.1	[0.4-2.9]	19.0	-	-	-		38.0	-	-	-	
	なし	2.3	1	43.8	0.7	[0.1-5.0]	2.5	-	-	-		5.0	-	-	-	
出生順	一番目	5.5	5	91.4	ref		6.0	4	66.5	ref		12.0	9	75.1	ref	
	二番目以降	24.1	14	58.2	0.6	[0.2-1.7]	26.1	10	26.1	0.6	[0.1-2.3]	52.0	37	71.2	0.95	[0.4-2.5]
血縁の母親との同居	あり	29.5	19	64.3	ref		32.1	14	43.7	ref		64.0	46	71.9	ref	
	なし	0.0	0	NA	NA		0.0	0	NA	NA		0.0	0	NA	NA	

アトピー家族歴	なし	20.8	12	57.8	ref		22.5	8	35.5	ref		45.0	33	73.4	ref	
	あり	8.8	7	79.7	1.4	[0.5–3.6]	9.5	6	63.0	1.8	[0.6–5.3]	19.0	13	68.5	0.9	[0.4–2.1]
家族人数	<7 人	15.3	11	71.9	ref		16.5	8	48.4	ref		33.0	24	72.8	ref	
	≥7 人	14.2	8	56.2	0.8	[0.3–1.9]	15.5	6	38.6	0.8	[0.3–2.3]	31.0	22	71.0	1.0	[0.5–1.9]
一部屋当たりの人数 ^a	<2 人	5.9	7	117.7	ref		6.5	6	92.1	ref		13.0	8	61.6	ref	
	≥2 人	23.6	12	50.9	0.4**	[0.2–1.0]	25.6	8	31.3	0.3*	[0.1–1.0]	51.0	38	74.6	1.2	[0.5–3.0]
Caregiver の喫煙	なし	28.6	19	66.3	ref		31.1	14	45.1	ref		62.0	45	72.6	ref	
	あり	0.9	0	0.0	NA		1.0	0	0.0	NA		2.0	1	50.0	0.7	[0.2–2.9]
家庭内の喫煙者	なし	9.7	4	41.3	ref		10.5	7	66.5	ref		21.0	14	66.7	ref	
	あり	19.8	15	75.6	1.8	[0.7–5.0]	21.5	7	32.5	0.5	[0.2–1.4]	43.0	32	74.5	1.1	[0.6–2.2]
母親の教育歴	<6 年	7.2	4	55.9	ref		7.5	3	39.9	ref		15.0	11	73.4	ref	
	6–11 年	18.3	12	65.4	1.2	[0.4–3.2]	20.0	10	49.9	1.3	[0.4–4.2]	40.0	27	67.5	0.9	[0.4–2.0]
	≥12 年	4.0	3	74.1	1.3	[0.3–6.3]	4.5	1	22.2	0.6	[0.1–4.6]	9.0	8	88.9	1.2	[0.4–3.6]
父親の教育歴	<6 年	12.5	9	72.0	ref		13.5	4	29.6	ref		27.0	22	81.5	ref	
	6–11 年	8.3	2	24.2	0.3	[0.1–1.4]	9.0	3	33.3	1.1	[0.3–4.5]	18.0	11	61.2	0.8	[0.3–1.9]
	≥12 年	6.9	8	115.8	1.6	[0.7–3.8]	7.5	5	66.5	2.3	[0.6–8.2]	15.0	12	80.1	1.0	[0.5–2.0]
SES スコア	≥30	15.4	9	58.6	ref		15.5	9	57.9	ref		31.0	26	83.9	ref	
	<30	14.2	10	70.5	1.2	[0.5–2.8]	16.5	5	30.2	0.5	[0.2–1.5]	33.0	20	60.7	0.7	[0.4–1.4]

表 29 (B). 2 歳まで追跡されたコホート参加児における年齢層別の severe LRTI 発症に関連する危険因子の非調整ハザード比

		Severe LRTI														
		0-5 カ月齢					6-11 カ月齢					12-23 カ月齢				
危険因子		cy	n	IR	HR	[95%CI]	cy	n	IR	HR	[95%CI]	cy	n	IR	HR	[95%CI]
性別	男	15.4	4	26.0	ref		16.5	2	12.1	ref		33.0	4	12.1	ref	
	女	14.2	6	42.4	1.6	[0.5-5.7]	15.5	3	19.3	1.6	[0.2-11.4]	31.0	3	9.7	0.8	[0.1-4.4]
居住地区	カワヤン	16.1	5	31.0	ref		17.5	2	11.4	ref		35.0	2	5.7	ref	
	カイピラン	13.4	5	37.3	1.2	[0.3-4.3]	14.5	3	20.6	1.8	[0.3-13.0]	29.0	5	17.3	3.0	[0.6-16.1]
生まれ月	1-3 月	11.1	3	27.0	ref		12.0	3	24.9	ref		24.0	3	12.5	ref	
	4-6 月	18.4	7	37.9	1.4	[0.4-5.3]	20.0	2	10.0	0.4	[0.0-3.7]	40.0	4	10.0	0.8	[0.1-4.4]
	7-9 月	0.0	0	NA	NA		0.0	0	NA	NA		0.0	0	NA	NA	
	10-12 月	0.0	0	NA	NA		0.0	0	NA	NA		0.0	0	NA	NA	
出生体重	≥2500g	23.6	8	33.8	ref		25.6	5	19.6	ref		51.0	5	9.8	ref	
	<2500g	3.6	2	55.0	1.0**	[1.0-1.0]	4.0	0	0.0	NA		8.0	0	0.0	NA	
早産	なし	29.1	10	34.4	ref		31.6	5	15.8	ref		63.0	7	11.1	ref	
	あり	0.5	0	0.0	NA		0.5	0	0.0	NA		1.0	0	0.0	NA	
完全母乳育児	≥180 日	8.3	1	12.1	ref		9.0	-	-	-		18.0	-	-	-	
	<180 日	17.5	9	51.3	4.2	[0.6-32.2]	19.0	-	-	-		38.0	-	-	-	
	なし	2.3	0	0.0	NA		2.5	-	-	-		5.0	-	-	-	
出生順	一番目	5.5	4	73.1	ref		6.0	2	33.3	ref		12.0	1	8.3	ref	
	二番目以降	24.1	6	24.9	0.3	[0.1-1.3]	26.1	3	11.5	0.35	[0.0-3.1]	52.0	6	11.5	1.38	[0.2-11.2]
血縁の母親との同居	あり	29.5	10	33.9	ref		32.1	5	15.6	ref		64.0	7	10.9	ref	
	なし	0.0	0	NA	NA		0.0	0	NA	NA		0.0	0	NA	NA	

アトピー家族歴	なし	20.8	5	24.1	ref		22.5	4	17.7	ref		45.0	4	8.9	ref	
	あり	8.8	5	56.9	2.4	[0.7–8.3]	9.5	1	10.5	0.6	[0.1–5.6]	19.0	3	15.8	1.8	[0.3–9.6]
家族人数	<7 人	15.3	6	39.2	ref		16.5	2	12.1	ref		33.0	2	6.1	ref	
	≥7 人	14.2	4	28.1	0.7	[0.2–2.5]	15.5	3	19.3	1.6	[0.2–14.8]	31.0	5	16.1	2.7	[0.5–14.2]
一部屋当たりの人数 ^a	<2 人	5.9	4	67.2	ref		6.5	3	46.1	ref		13.0	1	7.7	ref	
	≥2 人	23.6	6	25.4	0.4	[0.1–1.4]	25.6	2	7.8	0.2*	[0.0–1.2]	51.0	6	11.8	1.5	[0.2–12.4]
Caregiver の喫煙	なし	28.6	10	34.9	ref		31.1	5	16.1	ref		62.0	7	11.3	ref	
	あり	0.9	0	0.0	NA		1.0	0	0.0	NA		2.0	0	0.0	NA	
家庭内の喫煙者	なし	9.7	1	10.3	ref		10.5	2	19.0	ref		21.0	1	4.8	ref	
	あり	19.8	9	45.3	4.4	[0.6–33.6]	21.5	3	13.9	0.7	[0.1–5.2]	43.0	6	14.0	2.9	[0.4–24.4]
母親の教育歴	<6 年	7.2	1	14.0	ref		7.5	2	26.6	ref		15.0	4	26.7	ref	
	6–11 年	18.3	7	38.2	2.7	[0.4–20.6]	20.0	3	15.0	0.6	[0.1–3.9]	40.0	3	7.5	0.3	[0.1–1.3]
	≥12 年	4.0	2	49.4	3.5	[0.2–50.2]	4.5	0	0.0	NA		9.0	0	0.0	NA	
父親の教育歴	<6 年	12.5	4	32.0	ref		13.5	1	7.4	ref		27.0	5	18.5	ref	
	6–11 年	8.3	1	12.1	0.4	[0.0–3.2]	9.0	0	0.0	NA		18.0	0	0.0	NA	
	≥12 年	6.9	5	72.4	2.3	[0.6–8.1]	7.5	4	53.2	7.2*	[0.8–66.9]	15.0	2	13.3	0.7	[0.1–3.7]
SES スコア	≥30	15.4	5	35.2	ref		15.5	3	19.3	ref		31.0	3	9.7	ref	
	<30	14.2	5	32.6	0.9	[0.3–3.3]	16.5	2	12.1	0.6	[0.1–4.5]	33.0	4	12.1	1.3	[0.3–6.1]

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む

IR は 100 child-years で表示、*は p 値<0.1、**は p 値<0.05

^a一部屋値の人数は家族人数を部屋数で除して算出

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; cy, child-years; IR, incidence rate; HR, hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval; SES, socioeconomic status

表 30. 2 歳まで追跡されたコホート参加児における年齢層別の LRTI 発症に関連する危険因子の調整ハザード比

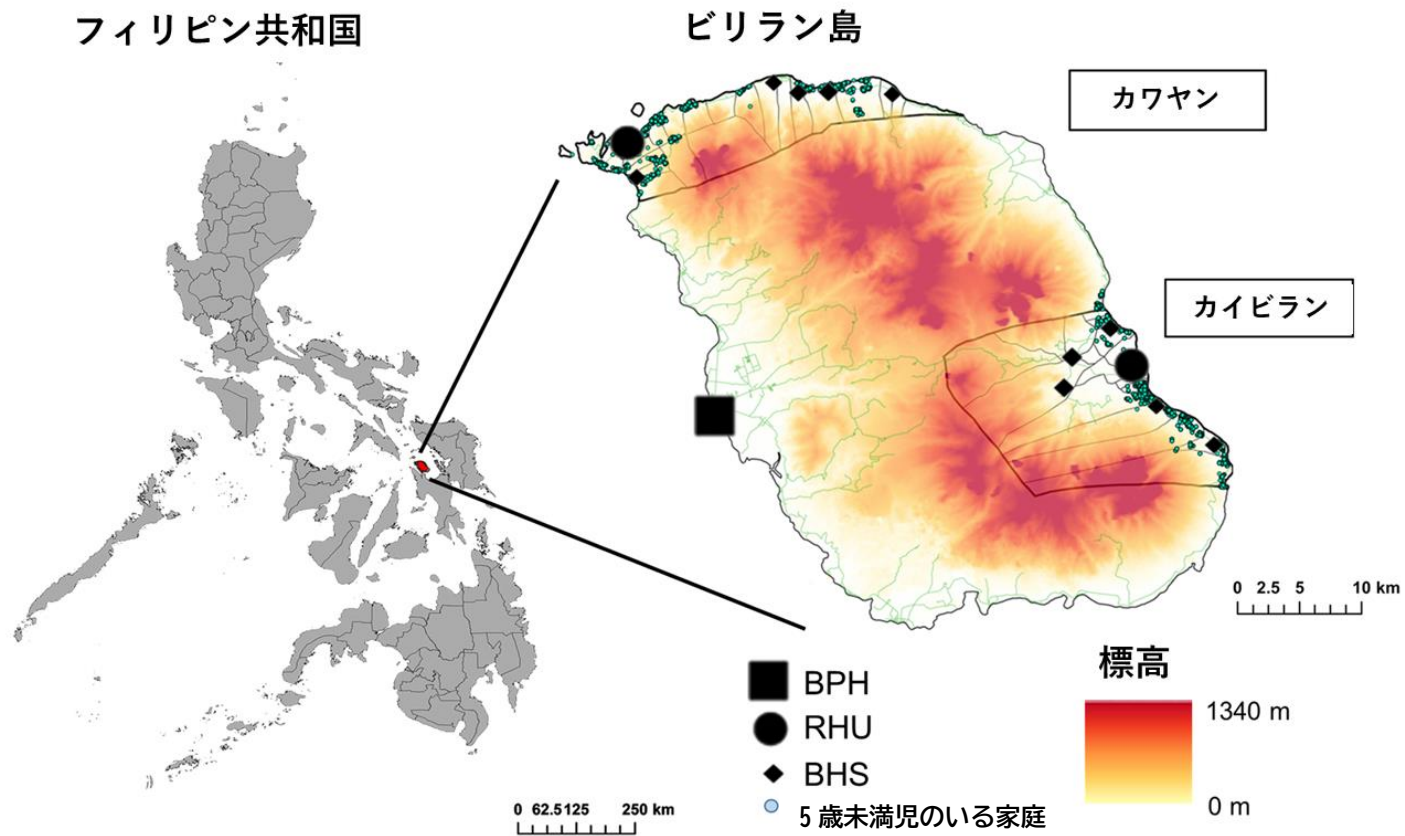
危険因子				aHR	[95%CI]	p 値
LRTI	0-5 カ月齢	出生体重	≥2500g	ref		
			<2500g	1.6	[0.5-5.4]	0.480
		一部屋当たりの人数	<2 人	ref		
			≥2 人	0.5	[0.2-1.5]	0.219
	6-11 カ月齢	なし				
	12-23 カ月齢	出生体重	≥2500g	ref		
			<2500g	0.4	[0.1-1.3]	0.121
Severe LRTI	0-5 カ月齢	出生体重	≥2500g	ref		
			<2500g	1.7	[0.3-11.1]	0.577
	6-11 カ月齢	一部屋当たりの人数	<2 人	ref		
			≥2 人	0.3	[0.1-1.5]	0.145
		父親の教育歴	<6 年	ref		
			6-11 年	NA		
			≥12 年	4.6	[0.6-39.0]	0.157
	12-23 カ月齢	なし				

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む
居住地域と単変量解析で $p < 0.1$ の危険因子で調整

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; IR, incidence rate; aHR, adjusted hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval; SES, socioeconomic status

図

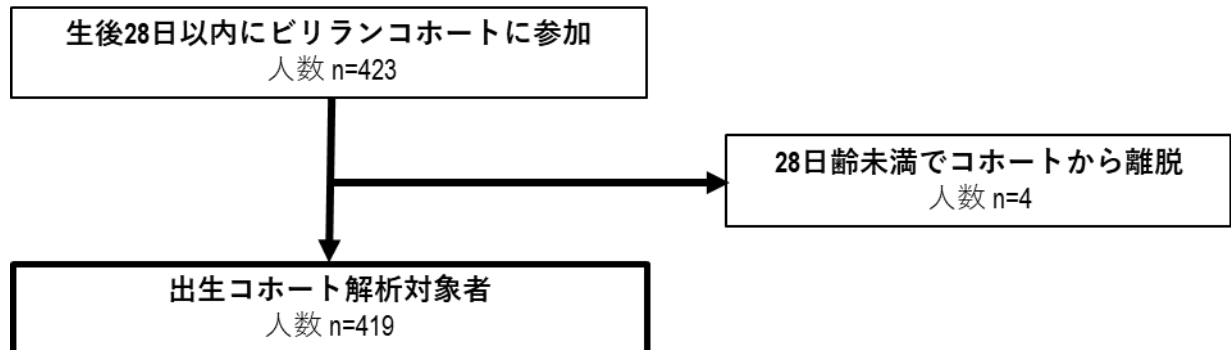
図 1. フィリピン共和国東ビサヤ地方ビリラン州ビリラン島の地図と医療施設の配置 (Kosai et al. 2015 より改変)



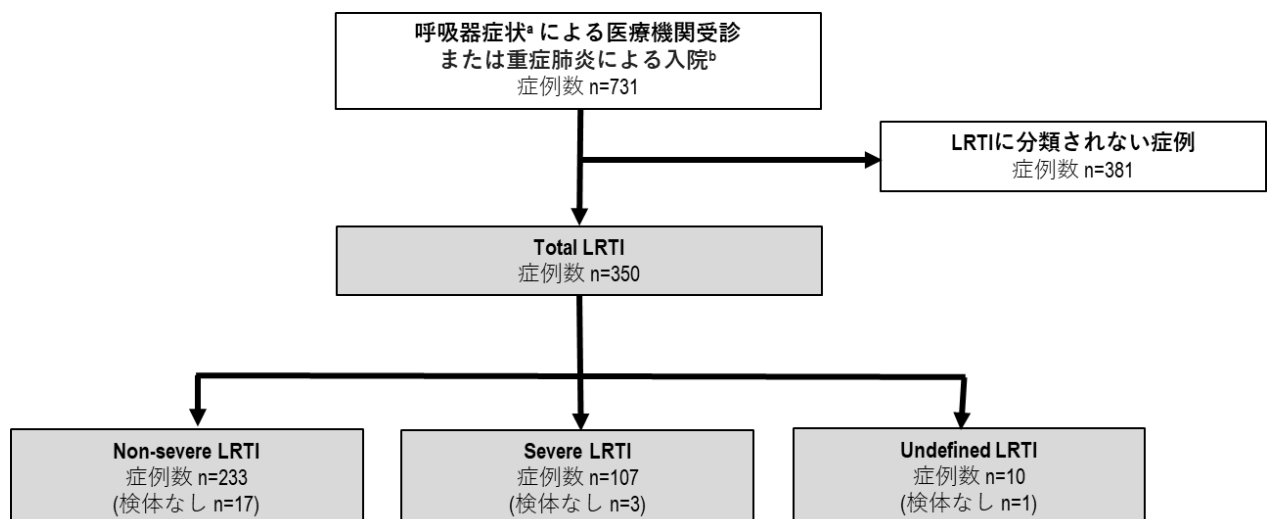
略語：BPH, Biliran provincial hospital; RHU, rural health unit; BHS, barangay health station.

図 2. 出生コホート参加児と観察された LRTI 症例

(A) 出生コホート参加児



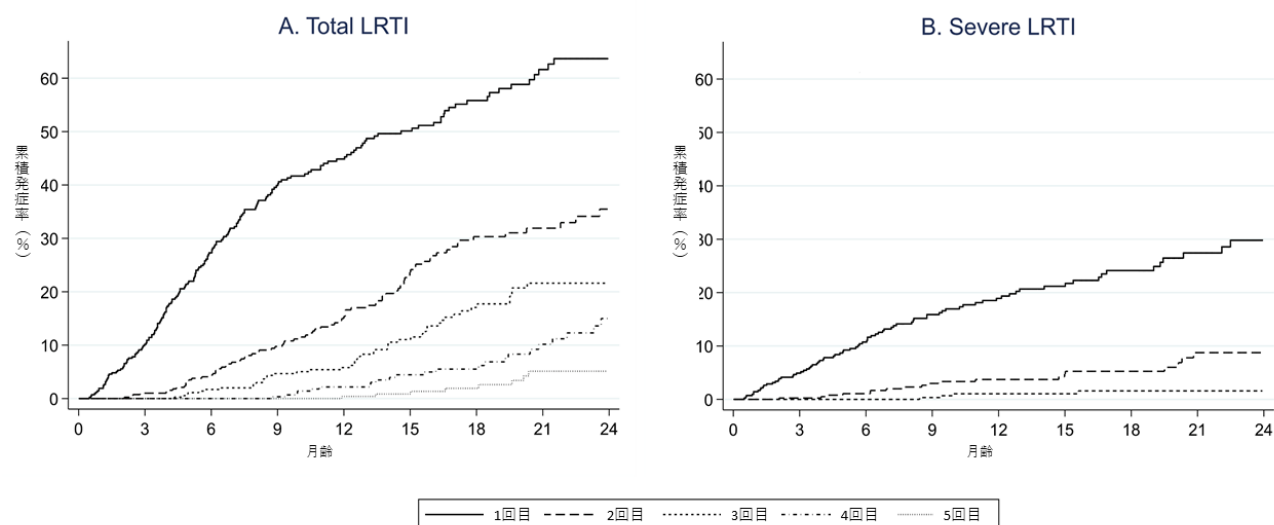
(B) 観察された LRTI 症例



^a 咳、呼吸困難または鼻汁、^b Integrated Management of Childhood Illness の基準に基づく診断

略語：LRTI, lower respiratory tract infection.

図 3. 2 歳未満での LRTI 累積発症割合 (A) Total LRTI、(B) severe LRTI



LRTI 発症リスクのある小児数

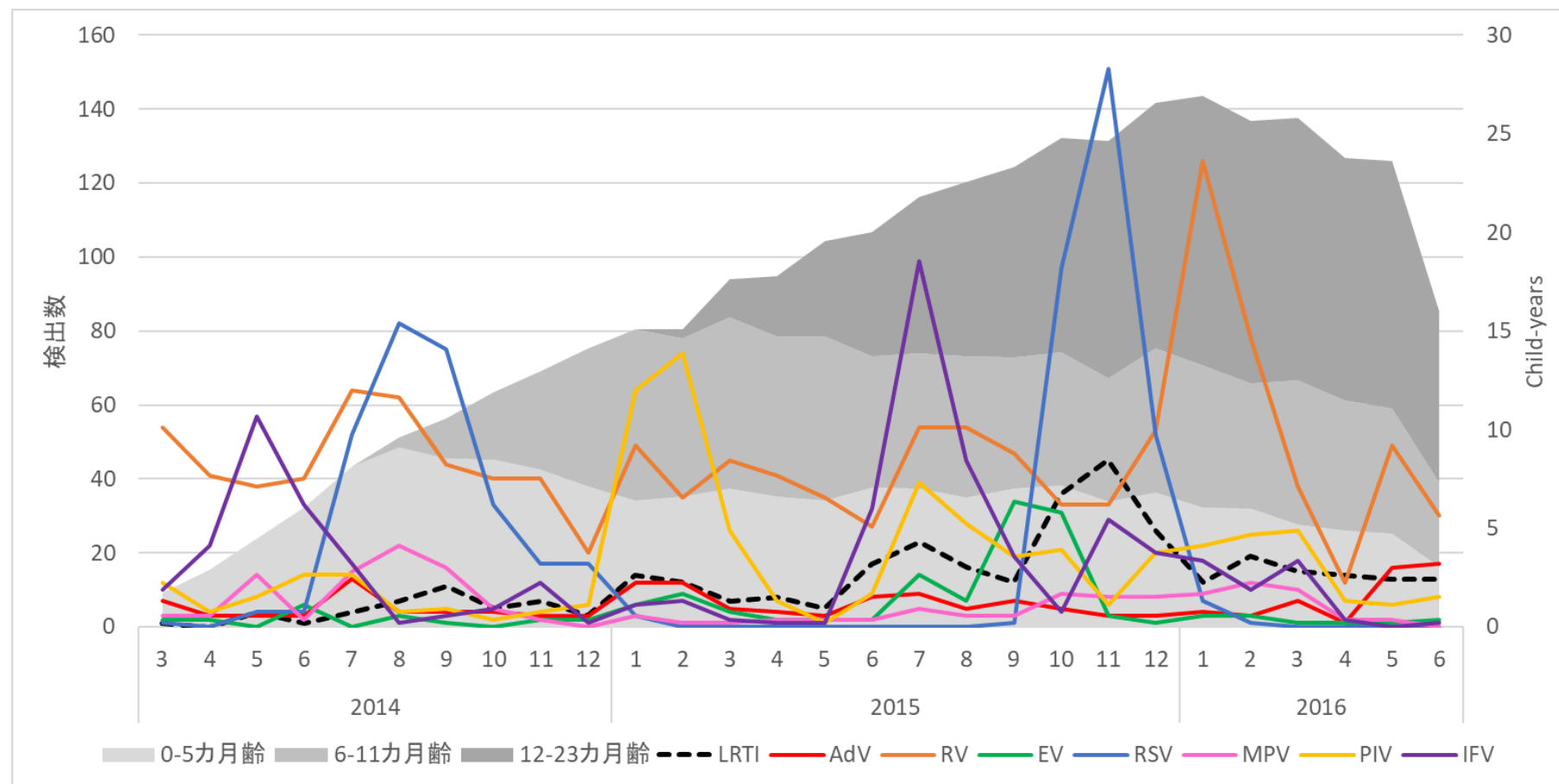
	月齢								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
1回目	419	347	243	171	135	100	62	40	24
2回目	419	382	322	261	211	155	103	72	44
3回目	419	386	333	278	237	181	125	81	51
4回目	419	386	337	289	244	192	142	95	58
5回目	419	386	337	290	247	197	145	100	63

	月齢								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
1回目	419	367	296	238	195	147	101	72	48
2回目	419	385	333	280	238	188	138	94	59
3回目	419	386	337	289	245	196	143	102	63

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む

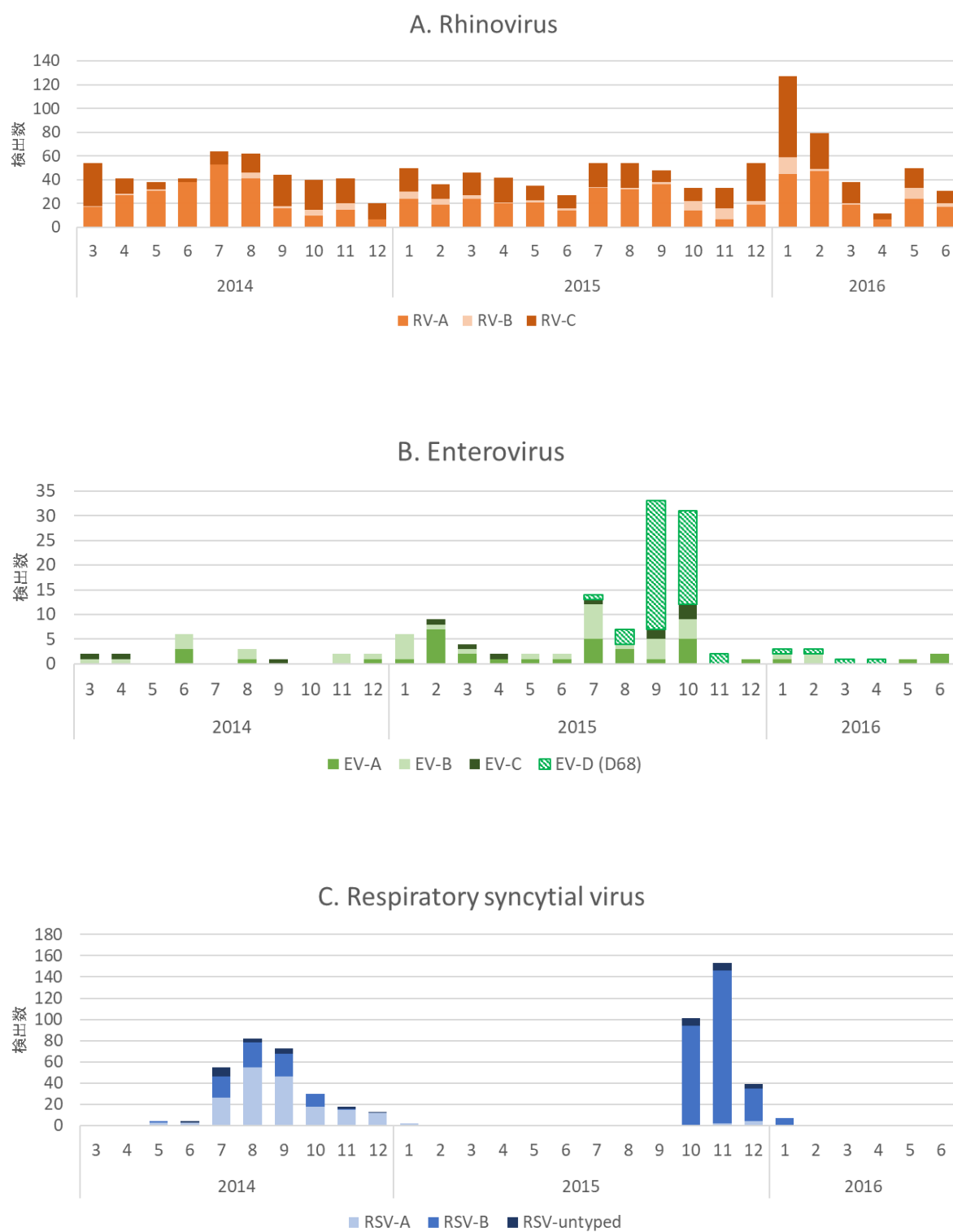
略語：LRTI, lower respiratory tract infection.

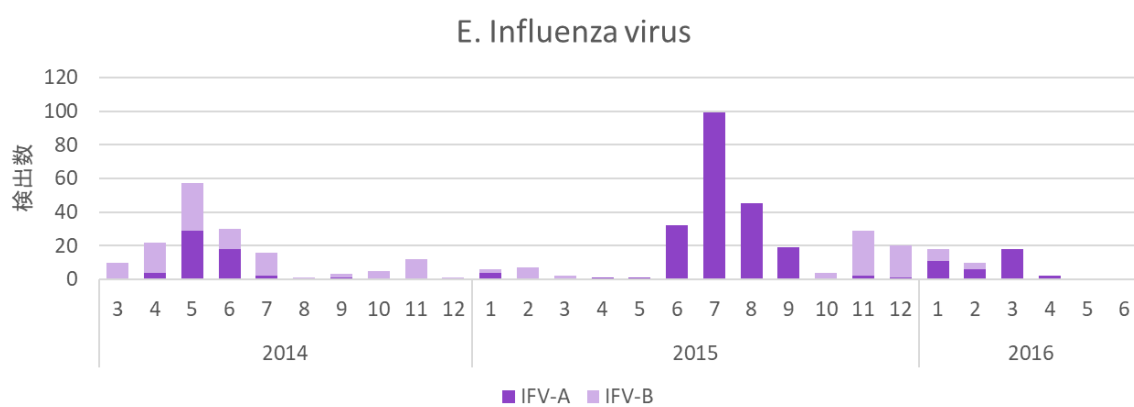
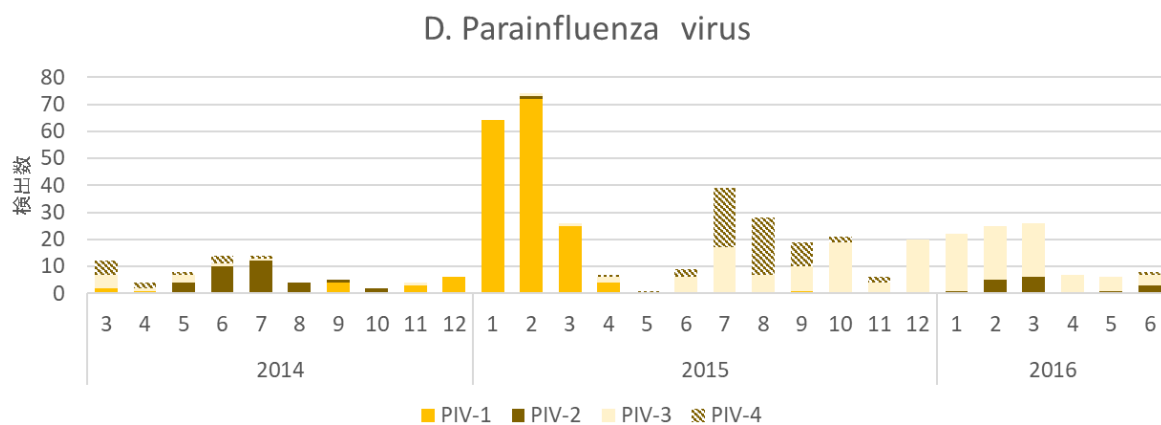
図4. ビリランコホート（5歳未満児対象）で検出されたウイルス、出生コホートで観察された child-years と LRTI 症例数



略語：LRTI, lower respiratory tract infection; AdV, Adenovirus; RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

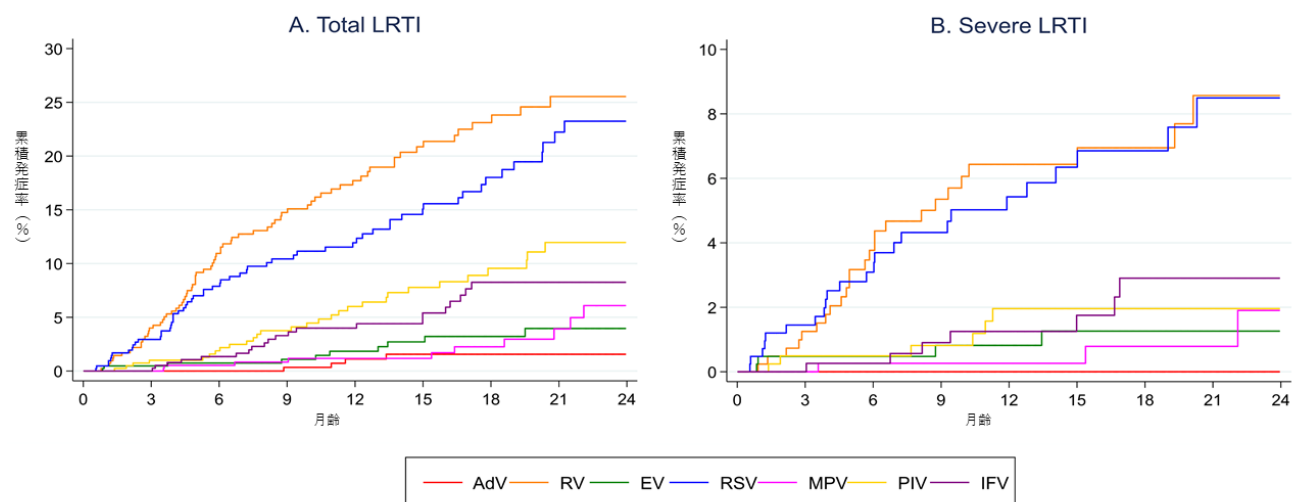
図5. ビリランコホート（5歳未満児対象）で検出されたウイルスと種／型





略語：RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

図 6. 2 歳未満でのウイルスごとの LRTI 累積発症割合 (A) Total LRTI、(B) severe LRTI



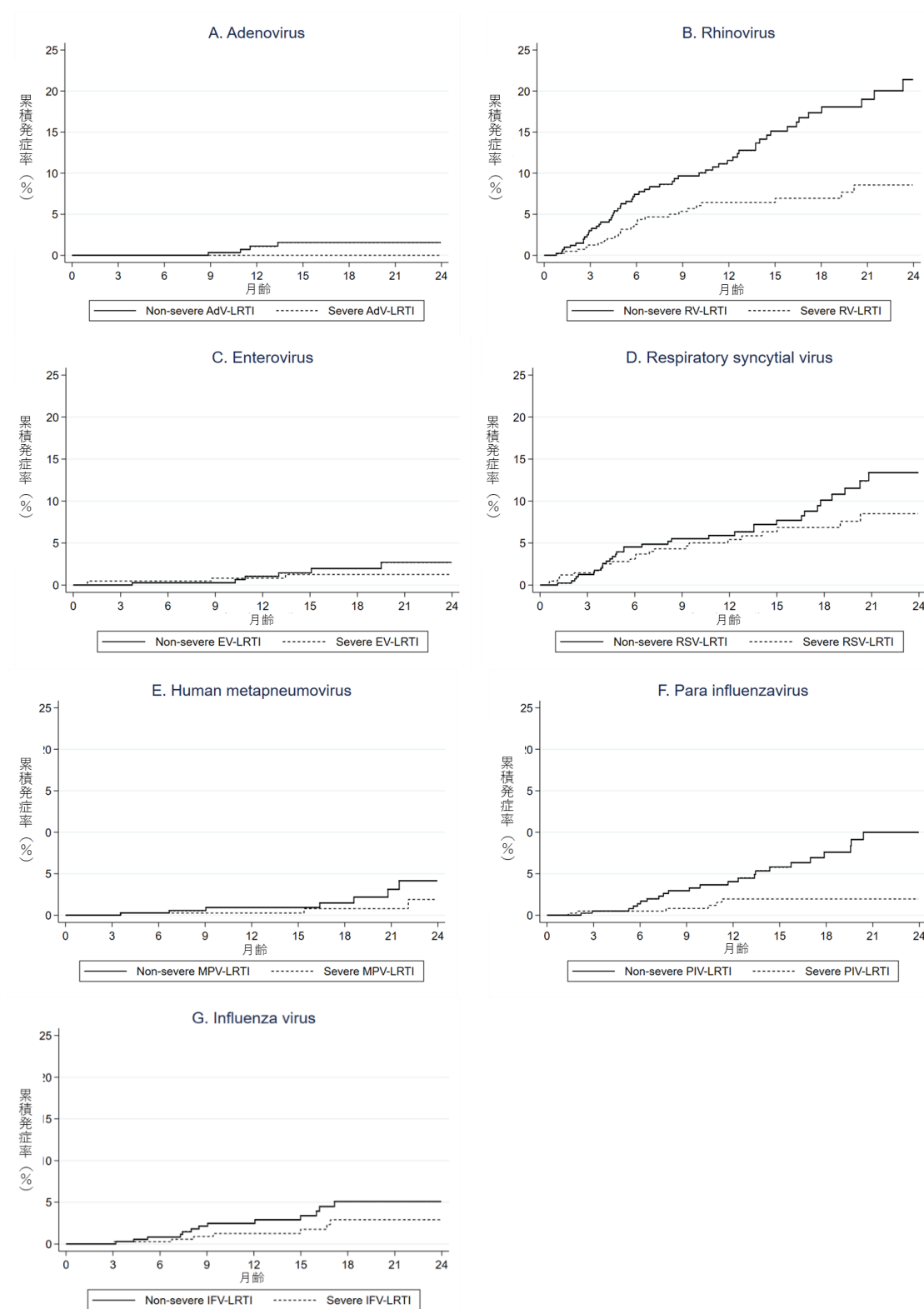
LRTI 発症リスクのある小児数

	月齢										月齢								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24		0	3	6	9	12	15	18	21	24
AdV	419	386	337	289	245	196	143	102	63	AdV	419	386	337	290	248	199	146	105	64
RV	419	371	302	251	207	157	110	75	49	RV	419	382	322	275	231	183	133	95	61
EV	419	384	334	286	244	193	142	101	62	EV	419	384	335	287	247	197	145	104	64
RSV	419	374	307	254	216	171	118	81	47	RSV	419	380	325	275	232	185	133	94	57
MPV	419	386	335	288	245	197	143	100	60	MPV	419	386	336	289	247	198	144	103	63
PIV	419	382	331	279	236	185	135	94	60	PIV	419	384	335	287	243	194	143	103	63
IFV	419	386	332	279	236	191	134	96	58	IFV	419	386	336	287	244	197	142	101	62

Total LRTI は non-severe LRTI、severe LRTI、undefined LRTI を含む

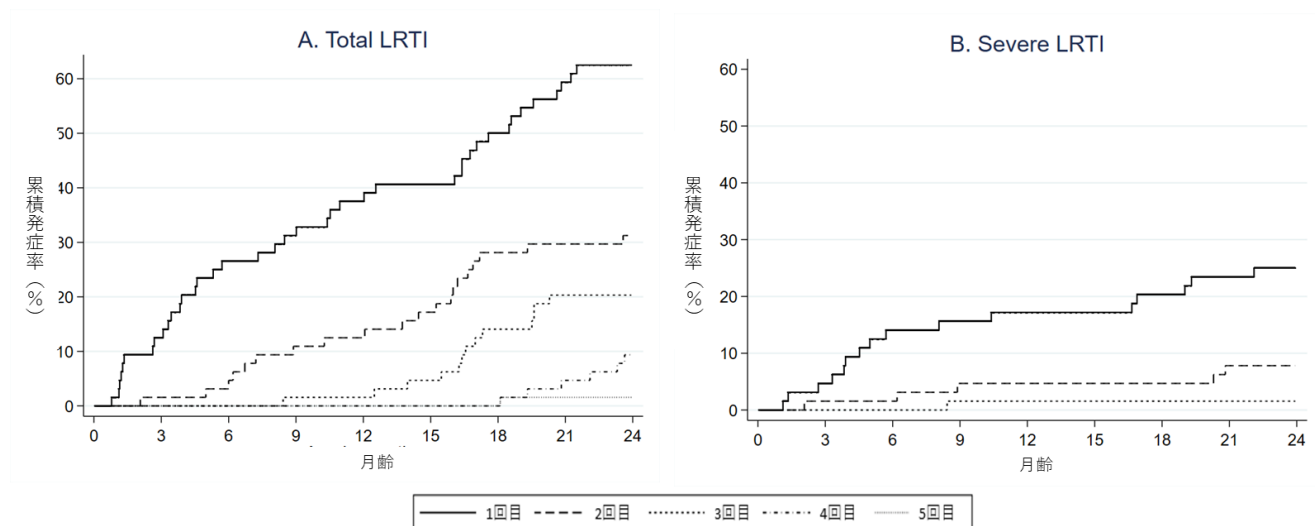
略語: LRTI, lower respiratory tract infection; AdV, Adenovirus; RV, Rhinovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

図 7. 2 歳未満でのウイルスごとの LRTI 累積発症割合（ウイルス別）



略語：LRTI, lower respiratory tract infection; AdV, Adenovirus; RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

図 8. 2 歳まで追跡された小児における 2 歳未満での LRTI 累積発症割合 (A) Total LRTI、(B) severe LRTI



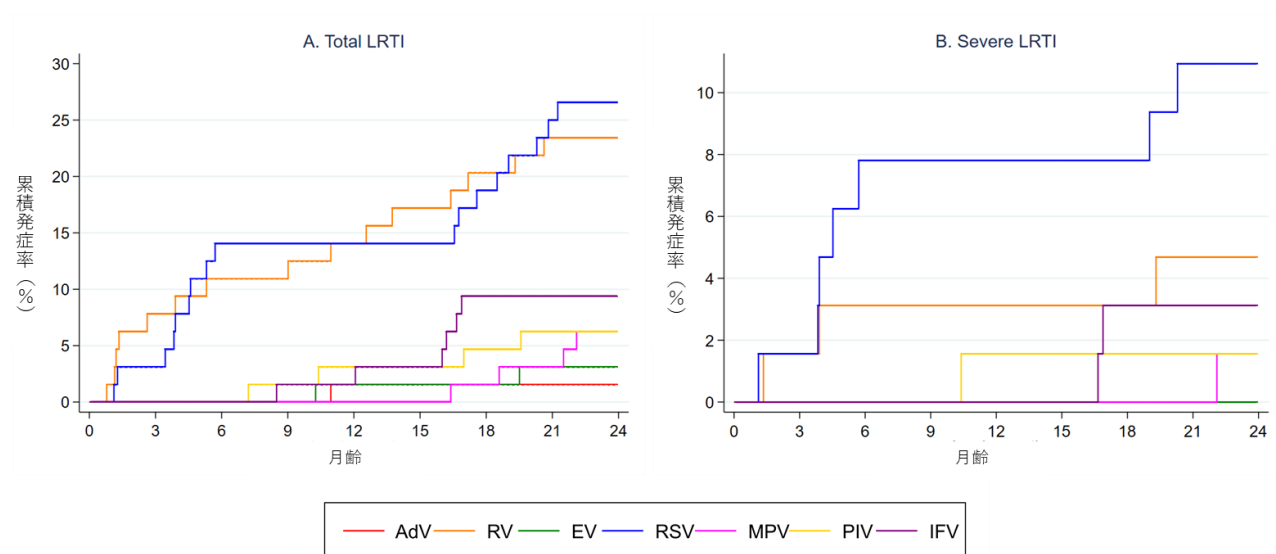
LRTI 発症リスクのある小児数

	月 齢								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
1 回目	64	57	48	45	41	39	33	27	24
2 回目	64	64	62	58	57	54	47	46	44
3 回目	64	64	64	64	64	64	56	52	51
4 回目	64	64	64	64	64	64	64	62	58
5 回目	64	64	64	64	64	64	64	63	63

	月 齢								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
1 回目	64	62	56	55	54	54	52	50	48
2 回目	64	64	64	62	62	62	62	60	59
3 回目	64	64	64	64	63	63	63	63	63

略語：LRTI, lower respiratory tract infection.

図 9. 2 歳まで追跡された小児における 2 歳未満でのウイルス別 LRTI 累積発症割合
(A) Total LRTI、(B) severe LRTI



LRTI 発症リスクのある小児数

	月 齢								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
AdV	64	64	64	64	63	63	63	63	63
RV	64	60	58	58	56	54	52	50	49
EV	64	64	64	64	63	63	63	62	62
RSV	64	63	56	53	53	53	53	49	47
MPV	64	64	64	64	64	64	64	63	60
PIV	64	64	64	64	63	63	62	61	60
IFV	64	64	64	64	64	63	59	59	58

	月 齢								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
AdV	64	64	64	64	64	64	64	64	64
RV	64	64	63	63	63	63	63	62	61
EV	64	64	64	64	64	64	64	64	64
RSV	64	63	60	60	60	60	60	58	57
MPV	64	64	64	64	64	64	64	64	63
PIV	64	64	64	64	63	63	63	63	63
IFV	64	64	64	64	64	64	63	63	62

略語：LRTI, lower respiratory tract infection; AdV, Adenovirus; RV, Rhinovirus; EV, Enterovirus; RSV, Respiratory syncytial virus; MPV, Human metapneumovirus; PIV, Parainfluenza virus; IFV, Influenza virus.

Figure 4. A simple poverty scorecard for the Philippines

Indicator	Values	Points
1. How many people in the family are aged 0 to 17?	1 or 2 16 No 0 1 9	Zero 27 Yes 13 2 or more 18
2. Does the family own a gas stove or gas range?		
3. How many television sets does the family	Zero 0	
4. What are the house's outer walls made of?	Light (cogon, nipa, or sawali, bamboo, anahaw)	Strong (iron, aluminum, tile, concrete, brick, stone, wood, asbestos) 4
5. How many radios does the family own?	Zero 0 No 0	2 or more 10
6. Does the family own a sala set?	Yes 9	
7. What is the house's roof made of?	Light (Salvaged, makeshift, cogon, nipa, or anahaw)	Strong (Galvanized iron, aluminum tile, concrete, brick, stone, or asbestos) 2
8. What kind of toilet facility does the family have?	None, open pit, closed pit, or other 0	Water sealed 3
9. Do all children in the family of ages 6 to 11 go to school?	No 0 No 0	No children ages 6-11 6
10. Do any family members have salaried employment?	No 0	Yes 6
		Total:

Source: Calculations based on the 2002 APIS.

謝辞

本研究においてご指導くださった先生方、研究スタッフの皆様をはじめ、ご協力いただいた皆様に感謝申し上げます。

東北大学大学院医学系研究科微生物分野

押谷仁 教授

斉藤繭子 准教授

岡本道子 助教

神垣太郎 助教

齊藤（小畑）麻理子 助教

Clyde Dapat 講師

微生物学分野の皆様

国際協力機構（JICA）／ケニア保健省

玉記雷太 先生

Tohoku-RITM Collaboration Research Center for Emerging and Reemerging Infectious Diseases

中川恵美子 助教

TOHOKU スタッフの皆様

Mrs. April Rose

Mr. Dennis

Research Institute for Tropical Medicine

Dr. Scorro Lupisan

Dr. Vellonica Tallo

Dr. Edelwise Segbre-Mercado

RITM の皆様

Health facilities in Biliran

Dr. Balasbas

Dr. Plaza

BPH、RHU 医療スタッフの皆様